

Departamento de Registro Farmacéutico

Exjade[®]
(Deferasirox)

125, 250 mg, 500mg Comprimidos Dispersables

Inserto

Fecha de entrada en vigor:

7 de marzo del 2022

N.º de referencia:

Corresponde a la ficha técnica de
Swissmedic para el Core Labeling
Package 2019-PSB/GLC-1065-s, v.4.0
de fecha 24 de julio 2019

Propiedad de Novartis

Confidencial

No se usará, divulgará, publicará ni dará a conocer
sin el consentimiento de Novartis.

EXJADE®

Composición

Sustancias activas

Deferasirox

Excipientes

Lactosa monohidrato (135,9 mg/comprimido de 125 mg, 271,8 mg/comprimido de 250 mg, 543,6 mg/comprimido de 500 mg); crospovidona; celulosa microcristalina; povidona (K30); laurilsulfato de sodio; sílice coloidal anhidra; estearato de magnesio.

Forma farmacéutica y cantidad de sustancia activa por unidad

Comprimidos dispersables que contienen 125, 250 o 500 mg de deferasirox.

Indicaciones/usos posibles

Tratamiento de la hemosiderosis por transfusión.

Tratamiento de la sobrecarga crónica de hierro que requiere tratamiento quelante en pacientes mayores de 10 años que presenten talasemia no dependiente de transfusiones.

Posología y administración

Ajuste de la dosis

Sobrecarga de hierro por transfusión

Se recomienda determinar la concentración sérica de ferritina una vez al mes y ajustar la dosis de Exjade a razón de 5-10 mg/kg/día cada 3-6 meses. Si no se logra un control satisfactorio con dosis de 30 mg/kg/día (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 puede considerar la administración de dosis de hasta 40 mg/kg/día.

Se desaconseja administrar dosis superiores a 40 mg/kg/día, pues apenas se dispone de información en ese intervalo de dosis.

Si la concentración sérica de ferritina ha alcanzado el valor deseado (que habitualmente oscila entre 500 y 1000 µg/l), hay que considerar la posibilidad de reducir la dosis a razón de 5-10 mg/kg cada vez a fin de mantener la concentración sérica de ferritina dentro del intervalo deseado y reducir al mínimo el riesgo de sobrequelación (véase el apartado «Advertencias y precauciones»).

Si la concentración sérica de ferritina es inferior a 500 µg/l en varias determinaciones consecutivas, se debe interrumpir el tratamiento. El análisis de la eliminación del hierro por la orina no es un método adecuado para vigilar el tratamiento (véase el apartado «Farmacocinética»).

Al igual que sucede con otros tratamientos quelantes del hierro, el riesgo de toxicidad de Exjade puede aumentar cuando se administran dosis excesivamente elevadas a pacientes con una carga de hierro baja o con concentraciones séricas de ferritina solo ligeramente elevadas (véase el apartado «Advertencias y precauciones»).

Talasemia no dependiente de transfusiones

Se recomienda determinar la concentración sérica de ferritina cada mes para evaluar la respuesta del paciente al tratamiento y reducir al mínimo el riesgo de sobrequelación (véase el apartado «Advertencias y precauciones») y, si es posible, comprobar la concentración hepática de hierro (CHH) cada 6 meses. Durante el tratamiento, hay que considerar la posibilidad de aumentar la dosis a razón de 5-10 mg/kg cada 3-6 meses si la CHH es ≥ 7 mg Fe/g de peso seco o si la concentración sérica de ferritina es >2000 µg/l en dos análisis realizados con al menos un mes de separación y no se observa ninguna tendencia a disminuir, siempre que el paciente tolere bien el medicamento. Antes de considerar un aumento de la dosis motivado por el aumento en las concentraciones de ferritina, se deben descartar otras razones por las que las concentraciones séricas de ferritina son elevadas, que no sean la sobrecarga de hierro.

Se desaconsejan las dosis superiores a 20 mg/kg, pues no se dispone de información con dichas dosis en pacientes con síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones.

Si no se ha determinado la CHH y la concentración sérica de ferritina es ≤ 2000 µg/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 de Fe/g de peso seco o la concentración sérica de ferritina sea ≤ 2000 µg/l.

El tratamiento debe suspenderse una vez se haya alcanzado una concentración satisfactoria de hierro en el organismo (CHH <3 mg de Fe/g de peso seco o concentración sérica de ferritina <300 µg/l). El tratamiento debe reanudarse cuando se observen indicios clínicos de una sobrecarga crónica de hierro.

Sobrecarga de hierro por transfusión

Los objetivos del tratamiento quelante del hierro son eliminar la cantidad de hierro administrada en las transfusiones y, en caso necesario, reducir la sobrecarga de hierro. Al decidir si administrar un tratamiento quelante del hierro se debe tener en cuenta la relación beneficio-relación en cada paciente de manera individual.

La dosis inicial recomendada de Exjade es de 20 mg/kg de peso corporal una vez al día.

Exjade se debe tomar en ayunas, al menos 30 minutos antes de comer, preferentemente a la misma hora todos los días.

Los comprimidos se dispersan agitándolos en agua, zumo de naranja o zumo de manzana sin gas (100-200 ml) hasta obtener una dispersión fina. Después de ingerir la dispersión, los restos del medicamento deben redispersarse en una pequeña cantidad de agua o zumo e ingerirse. Los comprimidos no se deben masticar ni tragar sin dispersar.

En los pacientes que reciben transfusiones de sangre periódicas (más de 8 unidades de concentrado de eritrocitos al año), se recomienda iniciar el tratamiento con Exjade después de la transfusión de aproximadamente 20 unidades de concentrado de eritrocitos (lo que equivale a unos 100 ml/kg) o cuando haya indicios clínicos de sobrecarga de hierro crónica (concentración sérica de ferritina $>1000 \mu\text{g/l}$ o concentración hepática de hierro $>2 \text{ mg/g}$ de peso seco).

Se puede considerar una dosis inicial de 30 mg/kg/día en pacientes que reciben más de 14 ml/kg/mes de concentrado de eritrocitos (es decir, más de 4 unidades/mes para un adulto) y en los que se desea una disminución de la carga de hierro que ya presentan.

Se puede considerar una dosis inicial de 10 mg/kg/día en pacientes que reciben menos de 7 ml/kg/mes de concentrado de eritrocitos (es decir, menos de 2 unidades/mes para un adulto) y en los que no se desea ni un aumento ni una disminución de las concentraciones de hierro en el organismo.

Para los pacientes que respondan bien al tratamiento con deferoxamina, puede considerarse una dosis inicial de Exjade que sea numéricamente la mitad de la dosis de deferoxamina (p. ej., un paciente que recibe 40 mg/kg/día de deferoxamina durante 5 días por semana, o equivalente, podría cambiarse a una dosis diaria inicial de 20 mg/kg/día de Exjade).

Talasemia no dependiente de transfusiones

El tratamiento quelante solamente se debe iniciar cuando existan indicios de sobrecarga de hierro (concentración hepática de hierro [CHH] ≥ 5 mg de Fe/g de peso seco o concentración sérica de ferritina sistemáticamente > 800 $\mu\text{g/l}$). La determinación de la CHH es el método preferido para determinar la sobrecarga de hierro y se debe utilizar siempre que sea posible. Durante el tratamiento quelante, se deben adoptar precauciones en todos los pacientes a fin de reducir al mínimo el riesgo de sobrequelación.

La dosis inicial recomendada de Exjade es de 10 mg/kg de peso corporal una vez al día.

Pacientes con disfunción hepática

En los pacientes con disfunción hepática moderada (clase B de Child-Pugh), la dosis inicial debe reducirse aproximadamente en un 50%. No se debe administrar Exjade a pacientes con disfunción hepática severa (clase C de Child-Pugh)

Se debe vigilar la función hepática en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento, luego cada 2 semanas durante el primer mes de tratamiento y posteriormente una vez al mes (véase el apartado «Advertencias y precauciones»).

Pacientes con disfunción renal

Exjade no se ha estudiado en pacientes con disfunción renal. Exjade se debe usar con precaución en pacientes con valores elevados de creatininemia.

En pacientes con disfunción renal y depuración de creatinina ≥ 60 ml/min, las dosis iniciales son las mismas que las indicadas anteriormente. Para cuestiones de vigilancia y ajuste de la dosis, véase el apartado «Advertencias y precauciones».

Pacientes de edad avanzada

No hay recomendaciones especiales sobre la posología. En los estudios clínicos, los pacientes de edad avanzada presentaron efectos adversos con mayor frecuencia que los pacientes más jóvenes, por lo que se les debe vigilar atentamente para detectar posibles efectos adversos que requieran un ajuste de la dosis.

Niños y adolescentes

No se dispone de información sobre el tratamiento en niños menores de 10 años con talasemia no dependiente de transfusiones.

En la sobrecarga de hierro por transfusión, se debe tener en cuenta lo siguiente en niños menores de 6 años:

La exposición en niños de 2-<6 años es menor que en los adultos. Por lo tanto, pueden ser necesarias dosis más elevadas que en los adultos. Sin embargo, la dosis inicial debe ser la misma que en adultos y las dosis sucesivas deben ajustarse en función de las necesidades individuales.

El deferasirox no está recomendado en niños menores de 2 años de edad debido a que no se dispone de datos sobre el perfil de seguridad y la eficacia (véase el apartado «Farmacocinética»).

Se recomienda determinar la concentración sérica de ferritina cada mes para evaluar la respuesta del paciente al tratamiento y reducir al mínimo el riesgo de sobrequelación (véase el apartado «Advertencias y precauciones»).

Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida a la sustancia activa o a alguno de los excipientes.

Depuración de creatinina <60 ml/min.

Pacientes con síndrome mielodisplásico (SMD) de alto riesgo y pacientes con otras neoplasias malignas hemáticas y no hemáticas para los que no cabe esperar que se beneficien del tratamiento quelante debido a la rápida progresión de la enfermedad.

Advertencias y precauciones

Al decidir si administrar un tratamiento quelante del hierro se debe tener en cuenta la relación beneficio-riesgo para el paciente concreto (véase el apartado «Posología y administración»).

Eventos como la insuficiencia renal, las hemorragias gastrointestinales potencialmente mortales y las muertes fueron más frecuentes en los pacientes con síndrome mielodisplásico (SMD) y en los pacientes de edad avanzada que en los pacientes más jóvenes que recibieron tratamiento con Exjade. Dado que estos eventos son más frecuentes en los grupos de pacientes especificados que en los pacientes más jóvenes, es difícil establecer una relación causal entre estos eventos y el tratamiento con Exjade. La relación beneficio-riesgo para estos pacientes se debe considerar con cautela antes de iniciar el tratamiento quelante. Según las directrices para el SMD, el tratamiento quelante del hierro solo se recomienda en pacientes

que requieran transfusiones periódicas y que tengan un riesgo relativamente bajo de SMD y una esperanza de vida superior a 1 año.

Exjade se debe usar con precaución en pacientes con trastornos congénitos de la glucuronidación.

Trastornos renales

Durante los estudios clínicos, se observaron aumentos en función de la dosis en los valores de creatininemia en algunos pacientes que recibían tratamiento con Exjade. En uno de estos estudios clínicos, se observaron aumentos >33% en los valores de creatininemia en dos determinaciones consecutivas en el 38% de los pacientes que recibían tratamiento con deferasirox (Exjade) y en el 14% de los que recibían tratamiento con deferoxamina. Durante el uso posautorización de Exjade se han notificado casos de insuficiencia renal aguda (incluidos casos que requerían diálisis), algunos de ellos con desenlace mortal.

Aunque no se puede descartar por completo que exista una relación entre el tratamiento con Exjade y la disfunción renal en los casos con desenlace mortal, este desenlace mortal probablemente fue causado por las enfermedades preexistentes de estos pacientes gravemente enfermos. El hecho de que se observara una mejora de la función renal tras la suspensión del tratamiento en la mayoría de los casos sin desenlace mortal indica que podría haber cierta relación causal entre el tratamiento con Exjade y la insuficiencia renal aguda.

Antes de iniciar el tratamiento, se recomienda determinar por duplicado los valores de creatininemia y/o la depuración de creatinina. La creatininemia se debe supervisar semanalmente durante el primer mes tras el inicio o la modificación del tratamiento y posteriormente cada mes. Deberán realizarse mensualmente determinaciones de la proteinuria. Es posible que el riesgo de complicaciones sea mayor en los pacientes que ya tengan trastornos renales y los que estén recibiendo tratamiento con fármacos depresores de la función renal.

Se han producido casos de tubulopatía renal en pacientes que recibieron tratamiento con Exjade. La mayoría de estos pacientes eran niños o adolescentes con betatalasemia y concentraciones séricas de ferritina <1500 µg/l.

Se puede considerar la posibilidad de reducir la dosis o de suspender el tratamiento si se observan anomalías en la concentración de los marcadores de la función de los túbulos renales o si está indicado desde el punto de vista clínico.

Se han producido casos de necrosis tubular renal en pacientes que recibieron tratamiento con Exjade.

Ha habido notificaciones de acidosis metabólica en pacientes que recibieron tratamiento con Exjade durante la comercialización. La mayoría de estos pacientes presentaban disfunción renal, tubulopatía renal (síndrome de Fanconi), diarrea o trastornos en los que puede haber un desequilibrio ácido-base. En estos grupos de pacientes se debe vigilar el equilibrio ácido-base si es pertinente desde un punto de vista clínico. Deberá considerarse la interrupción del tratamiento con Exjade en pacientes que presenten acidosis metabólica.

En pacientes que presenten diarrea o vómito se debe mantener una hidratación adecuada.

En pacientes adultos, la dosis diaria de Exjade se puede reducir en 10 mg/kg si en dos análisis consecutivos se observa un aumento no progresivo de los valores de creatininemia en >33% con respecto al promedio de los dos valores previos al tratamiento, y dicho incremento no se puede atribuir a otras causas.

Debe tenerse en cuenta que estos ajustes de la dosis debidos a aumentos en los valores de creatininemia fueron necesarios en el 11% de los pacientes en los estudios clínicos. En la mayoría de los pacientes que necesitaron una reducción de la dosis, los valores de creatininemia no volvieron a los valores iniciales. En el 60% de los pacientes que necesitaron una reducción de la dosis, los valores de creatininemia se mantuvieron elevados en >33%, sin aumentos adicionales.

Se debe interrumpir el tratamiento con Exjade si el aumento en los valores de creatininemia es progresivo. También se debe interrumpir el tratamiento con Exjade si los valores de creatininemia se mantienen elevados en >33% o si la depuración de creatinina disminuye por debajo del intervalo de valores normales correspondiente a la edad. La reanudación del tratamiento depende del estado clínico de cada paciente.

En los niños, la dosis debe reducirse en 10 mg/kg si los valores de creatininemia aumentan por encima del límite superior de la normalidad correspondiente a la edad en dos determinaciones consecutivas.

Trastornos hepáticos

No se recomienda administrar Exjade a pacientes con disfunción hepática severa (clase C de Child-Pugh)

Se han observado valores elevados en las pruebas de función hepática en pacientes que recibieron tratamiento con deferasirox. Solamente se ha iniciado el tratamiento con Exjade en pacientes cuyas concentraciones iniciales de transaminasas hepáticas eran hasta 5 veces el límite superior de la normalidad. Dichas concentraciones de transaminasas no afectaron al perfil farmacocinético del deferasirox. El deferasirox se elimina principalmente mediante glucuronidación y apenas se metaboliza (en torno al 8%) por la acción oxidativa de las enzimas del citocromo P450 (véase el apartado «Farmacocinética»).

En los estudios clínicos se han observado casos infrecuentes (0,3%) de aumentos en las concentraciones de transaminasas a valores más de 10 veces el límite superior de la normalidad, indicativos de hepatitis. Se han notificado casos de insuficiencia hepática en pacientes que recibieron tratamiento con Exjade durante la comercialización, algunos de los cuales tuvieron un desenlace mortal. En los pacientes que reciben tratamiento con deferasirox, especialmente en los niños, pueden darse formas severas asociadas a alteraciones de la conciencia por encefalopatía hiperamoniémica. Se recomienda considerar la posibilidad de una encefalopatía hiperamoniémica y determinar la concentración de amoníaco en los pacientes que presenten cambios del estado mental sin causa aparente durante el tratamiento con Exjade. Se debe procurar que los pacientes que presenten pérdida de líquidos (como diarrea o vómito) estén suficientemente hidratados, especialmente los niños que presenten una enfermedad aguda. La mayoría de los casos de insuficiencia hepática se produjeron en pacientes con comorbilidades importantes, como enfermedades hepáticas crónicas previas (por ejemplo, cirrosis hepática y hepatitis C) e insuficiencia multiorgánica. No se puede descartar que el deferasirox sea un factor contribuyente o agravante (véase el apartado «Efectos adversos»).

Se deben vigilar las concentraciones séricas de transaminasas, bilirrubina y fosfatasa alcalina antes de iniciar el tratamiento, cada 2 semanas durante el primer mes de tratamiento y posteriormente una vez al mes. Si se observa un aumento persistente y progresivo en las concentraciones séricas de transaminasas que no sea atribuible a otras causas, debe interrumpirse el tratamiento con Exjade. Una vez se haya establecido la causa de las anomalías en las pruebas de la función hepática o los valores se hayan normalizado, se puede considerar la posibilidad de reanudar con cautela el tratamiento con Exjade con una dosis más baja, seguido de un aumento escalonado de la dosis.

Tabla 3: Resumen sobre las recomendaciones de vigilancia de la seguridad

Análisis	Frecuencia
Creatininemia	Dos veces antes del tratamiento. Cada semana durante el primer mes de tratamiento o después de una modificación de la dosis (incluido el cambio de forma farmacéutica). Cada mes a partir de entonces.
Depuración de creatinina y/o cistatina C plasmática	Antes de iniciar el tratamiento. Cada semana durante el primer mes de tratamiento o después de una modificación de la dosis (incluido el cambio de forma farmacéutica). Cada mes a partir de entonces.
Proteinuria	Antes de iniciar el tratamiento. Cada mes a partir de entonces.
Otros marcadores de la función de los túbulos renales (como glucosuria en pacientes que no son diabéticos, disminución de las concentraciones séricas de potasio, fosfato, magnesio o urato, fosfaturia, aminoaciduria)	Según sea necesario.
Transaminasas, bilirrubina y fosfatasa alcalina en el suero	Antes de iniciar el tratamiento. Cada 2 semanas durante el primer mes de tratamiento. Cada mes a partir de entonces.
Pruebas de la función auditiva y oftálmica	Antes de iniciar el tratamiento. Cada año a partir de entonces.
Peso corporal, estatura y desarrollo sexual	Antes de iniciar el tratamiento. Cada año en pacientes pediátricos.

Trastornos gastrointestinales

Durante el tratamiento con Exjade puede producirse irritación gastrointestinal. Se han notificado casos de úlceras y hemorragias en el tracto gastrointestinal superior en pacientes, incluidos niños y adolescentes, que han recibido tratamiento con Exjade. Se han notificado casos esporádicos de hemorragias gastrointestinales mortales, especialmente en pacientes de edad avanzada con neoplasias malignas hemáticas avanzadas o recuento bajo de plaquetas. En algunos pacientes se han observado úlceras múltiples (véase el apartado «Efectos adversos»). Durante el tratamiento con Exjade, los médicos y los pacientes deben permanecer atentos a los posibles síntomas de úlceras y hemorragias gastrointestinales. Si se produjeran úlceras o hemorragias gastrointestinales, se debe suspender el tratamiento con Exjade e iniciar de inmediato una evaluación más exhaustiva y un tratamiento adecuado. Se han notificado úlceras complicadas con perforación del tracto gastrointestinal (algunas con desenlace mortal).

Ha habido casos de pancreatitis aguda severa, tanto en pacientes con trastornos biliares preexistentes como en otros pacientes.

Se recomienda precaución si además de Exjade el paciente toma medicamentos ulcerógenos, como los AINE, los corticoesteroides o los bisfosfonatos por vía oral, o anticoagulantes, o si los recuentos de plaquetas son $<50 \times 10^9/l$ (véase el apartado «Interacciones»).

Trastornos cutáneos

Se han notificado reacciones adversas cutáneas severas (RACS), como el síndrome de Stevens-Johnson, la necrólisis epidérmica tóxica y la reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que pueden ser mortales o potencialmente mortales. Se debe advertir a los pacientes sobre los signos y síntomas de las reacciones cutáneas severas, y estas se deben vigilar de forma rigurosa. Si se sospecha una RACS, se debe suspender de forma inmediata y definitiva el tratamiento con Exjade.

Se han notificado casos raros de eritema multiforme en pacientes que recibían tratamiento con Exjade.

Durante el tratamiento con Exjade pueden producirse erupciones cutáneas. Si las erupciones son de una intensidad leve o moderada, se podrá continuar el tratamiento con Exjade sin ajustar la dosis, ya que suelen desaparecer de forma espontánea. Si se produce una erupción severa, es posible que haya que interrumpir el tratamiento. Una vez resuelta la erupción, el

tratamiento con Exjade puede reanudarse con una dosis más baja, seguido de un aumento escalonado de la dosis.

Reacciones de hipersensibilidad

En pacientes tratados con Exjade se han notificado casos raros de reacciones de hipersensibilidad graves (como anafilaxia y angioedema) que en la mayoría de los casos se produjeron durante el primer mes de tratamiento (véase el apartado «Efectos adversos»). Si se producen reacciones severas, se adoptarán las medidas médicas adecuadas habituales y se suspenderá el tratamiento con Exjade. Debido al riesgo de shock anafiláctico, no se debe reanudar el tratamiento con Exjade en pacientes que anteriormente hayan presentado reacciones de hipersensibilidad al deferasirox.

Trastornos oculares y del oído

Se han notificado alteraciones auditivas (hipoacusia) y oculares (opacidad del cristalino) en el tratamiento con Exjade (véase el apartado «Efectos adversos»). Se recomienda efectuar pruebas auditivas y oftalmológicas (incluida una oftalmoscopia) antes de iniciar el tratamiento con Exjade y posteriormente a intervalos regulares (cada 12 meses). Si se producen alteraciones, se debe considerar la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento.

Trastornos hemáticos

Durante la comercialización del medicamento se han recibido notificaciones (tanto espontáneas como en estudios clínicos) de citopenia en pacientes que recibieron tratamiento con Exjade (véase el apartado «Efectos adversos»). La mayoría de estos pacientes ya tenían trastornos hemáticos potencialmente asociados a insuficiencia medular. Se desconoce si estos episodios guardan relación con el tratamiento con Exjade. De acuerdo con el abordaje clínico habitual de tales trastornos hemáticos, deben realizarse hemogramas periódicos de sangre periférica. Deberá considerarse la interrupción del tratamiento con Exjade en pacientes que presenten citopenia sin causa aparente. Puede considerarse la reanudación del tratamiento con Exjade una vez se haya determinado la causa de la citopenia y se haya confirmado con la suficiente certeza que esta no ha sido producida por el tratamiento con Exjade.

Precauciones generales

Al igual que sucede con otros tratamientos quelantes del hierro, el riesgo de toxicidad con Exjade puede aumentar cuando se administran dosis excesivamente elevadas a pacientes

con una carga de hierro baja o con concentraciones séricas de ferritina solo ligeramente elevadas.

Se recomienda determinar las concentraciones séricas de ferritina cada mes para evaluar la respuesta del paciente al tratamiento y evitar la sobrequelación. Durante los períodos de tratamiento con dosis elevadas y cuando las concentraciones séricas de ferritina se aproximen al intervalo de valores normales, se recomienda una monitorización más estrecha de dichas concentraciones y de las funciones renal y hepática. Se puede considerar la posibilidad de reducir la dosis para evitar la sobrequelación (véase el apartado «Posología y administración»).

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

No se dispone de datos sobre la frecuencia de las crisis de anemia drepanocítica en comparación con los pacientes que no reciben tratamiento quelante.

Exjade no se ha estudiado en pacientes con sobrecarga de aluminio y no debe utilizarse para esta indicación.

Exjade no se debe administrar junto con otros quelantes del hierro, a menos que el médico lo considere necesario tras una evaluación exhaustiva de la relación beneficio-riesgo. Sobre la base de los datos disponibles, no se puede descartar un mayor riesgo de efectos adversos en los pacientes que reciben tratamiento con una combinación de Exjade y otros quelantes.

Los comprimidos contienen lactosa (1,1 mg de lactosa por miligramo de deferasirox). Los pacientes con los trastorno hereditarios raros de intolerancia hereditaria a la galactosa, alactasia o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por comprimido dispersable, por lo que prácticamente no contiene sodio.

Interacciones

No se ha evaluado de manera sistemática la coadministración de Exjade con antiácidos que contengan aluminio. Aunque el deferasirox tiene una menor afinidad por el aluminio que por el hierro, se deben dejar pasar 2 horas entre la administración de los comprimidos de Exjade y la administración de antiácidos que contengan aluminio.

En un estudio realizado en sujetos sanos, la coadministración de Exjade con midazolam (un sustrato del CYP3A4) produjo una disminución del 17% en la exposición al midazolam. Este efecto puede ser más pronunciado en la práctica clínica. Por lo tanto, también se requiere precaución al combinar el deferasirox con compuestos que se metabolizan por el CYP3A4 (p. ej., ciclosporina, simvastatina, anticonceptivos hormonales) por la posible disminución de la eficacia.

La exposición al deferasirox se reduce en un 45% cuando la colestiramina inhibe la reabsorción.

En un estudio realizado en sujetos sanos, la coadministración de Exjade (dosis repetidas de 30 mg/kg) con repaglinida (sustrato del CYP2C8, dosis única de 0,5 mg) dio lugar a un aumento en el AUC y en la $C_{\text{máx}}$ de la repaglinida del 131% (IC del 90%: 103-164%) y 62% (IC del 90%: 42-84%), respectivamente. Si se coadministra Exjade con repaglinida, se deben vigilar rigurosamente las concentraciones de glucosa. Se debe tener cuidado al administrar Exjade junto con otros sustratos del CYP2C8, como el paclitaxel.

En un estudio realizado en sujetos adultos sanos, la coadministración de Exjade (dosis repetidas de 30 mg/kg/d/día) y teofilina (sustrato del CYP1A2, dosis única de 120 mg) dio lugar a un aumento del 84% en el AUC de la teofilina (IC del 90%: 73-95%). Si se coadministra Exjade con teofilina, se deben vigilar las concentraciones de teofilina y considerar la posibilidad de reducir la dosis de teofilina. Podrían producirse interacciones entre Exjade y otros sustratos del CYP1A2.

Inductores enzimáticos

En un estudio realizado en sujetos sanos, la coadministración de Exjade (dosis única de 30 mg/kg) con rifampicina (dosis repetidas de 600 mg/día), un potente inductor de la UDP-glucuronosiltransferasa (UGT), produjo una disminución del 44% en la exposición al deferasirox (IC del 90%: 37-51%). Por lo tanto, la coadministración de Exjade con inductores fuertes de la UGT (p. ej., rifampicina, fenitoína, fenobarbital o ritonavir) puede reducir la eficacia de Exjade y se debe considerar la posibilidad de aumentar la dosis de Exjade atendiendo a la respuesta terapéutica.

Otras interacciones:

No se han estudiado las posibles interacciones entre Exjade y los medios de contraste de galio. Se ha demostrado que la quelación del galio 67 por el quelante del hierro deferoxamina

distorsiona las imágenes adquiridas con galio 67. Se recomienda interrumpir el tratamiento con Exjade al menos 5 días antes de la gammagrafía con galio 67.

No se han observado interacciones entre Exjade y la digoxina.

No se ha estudiado de manera sistemática la administración concomitante de Exjade y vitamina C.

La administración de Exjade junto con fármacos ulcerógenos, como los AINE, los corticoesteroides y los bisfosfonatos por vía oral, o junto con anticoagulantes, puede aumentar el riesgo de irritación gastrointestinal (véase el apartado «Advertencias y precauciones»).

Efecto de Exjade sobre otros medicamentos

Interacción con el busulfano

Según datos publicados, la administración concomitante de deferasirox y busulfano provocó un aumento de la exposición (AUC) al busulfano. El aumento del AUC fue de entre el 40% y el 150%. Se desconoce el mecanismo de esta interacción. Se debe tener cuidado al administrar deferasirox junto con busulfano y se deben vigilar las concentraciones sanguíneas de busulfano.

Embarazo y lactancia

Embarazo

No se han realizado estudios clínicos controlados sobre el uso de deferasirox en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado cierta toxicidad para la función reproductora en dosis tóxicas para la gestante. Por lo tanto, se recomienda no administrar Exjade durante el embarazo a menos que sea absolutamente necesario.

Lactancia

En estudios realizados en animales se observó que el deferasirox se excretaba ampliamente y con rapidez por la leche materna. No se observó ningún efecto sobre las crías. Se desconoce si el deferasirox se excreta por la leche materna humana. No se recomienda la lactancia durante el tratamiento con Exjade.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos de este medicamento en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Los pacientes que presenten mareo, un efecto adverso

infrecuente, deberán tener precaución al conducir o utilizar maquinaria (véase el apartado «Efectos adversos»).

Efectos adversos

Los efectos adversos notificados de forma más frecuente durante el tratamiento crónico con Exjade en adultos y niños fueron las alteraciones gastrointestinales, notificadas en aproximadamente un 26% de los pacientes (principalmente náuseas, vómito, diarrea o dolor abdominal) y las erupciones cutáneas, notificadas en aproximadamente un 7% de los pacientes. Estas reacciones dependen de la dosis, en su mayoría son de carácter leve o moderado, suelen ser pasajeras y casi todas desaparecen, incluso si se continúa el tratamiento con Exjade. Alrededor del 36% de los pacientes presentan aumentos leves y no progresivos en los valores de creatinemia, la mayoría de las veces dentro del intervalo de valores normales. Dichos aumentos dependen de la dosis, suelen resolverse espontáneamente y en ocasiones se corrigen reduciendo la dosis (véase el apartado «Advertencias y precauciones»).

Se observaron aumentos en las concentraciones de transaminasas hepáticas en aproximadamente el 2% de los pacientes. Estos aumentos no dependieron de la dosis y la mayoría de estos pacientes ya presentaban concentraciones de transaminasas más elevadas antes del tratamiento con Exjade. Los casos de aumento en las concentraciones de transaminasas a valores más de 10 veces el límite superior de la normalidad, indicativos de hepatitis, fueron infrecuentes (0,3%). Desde la comercialización, se han recibido notificaciones de insuficiencia hepática en pacientes que recibieron tratamiento con Exjade. La mayoría de los casos de insuficiencia hepática se produjeron en pacientes con comorbilidades importantes, como cirrosis hepática o insuficiencia multiorgánica; algunos de esos casos tuvieron un desenlace mortal.

Al igual que con otros quelantes del hierro, durante el tratamiento con Exjade ha habido notificaciones infrecuentes de pérdida de audición de sonidos de alta frecuencia y opacidad del cristalino (cataratas incipientes) (véase el apartado «Advertencias y precauciones»).

En un estudio observacional de 5 años, 267 niños con edades de entre 2 y <6 años en el momento de la inclusión con sobrecarga de hierro por transfusión recibieron tratamiento con deferasirox. No se observaron nuevos signos de toxicidad en los eventos adversos (EA) ni anomalías de laboratorio. Los eventos adversos observados con más frecuencia que parecían guardar relación con el fármaco del estudio fueron los siguientes: aumento del cociente ALT/GPT (21,1%), aumento del cociente AST/GOT (11,9%), vómito (5,4%), erupción cutánea

(5,0%), aumento de los valores de creatininemia (3,8%), dolor abdominal (3,1%) y diarrea (1,9%).

A continuación se presentan los efectos adversos notificados en los estudios clínicos después del tratamiento con Exjade, en orden decreciente de frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuentes (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raros (de $\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$); muy raros ($< 1/10\,000$). En cada intervalo de frecuencia, los efectos adversos se presentan en orden decreciente de gravedad.

Efectos adversos en los estudios clínicos:

Trastornos psiquiátricos

Infrecuentes: Ansiedad, trastornos del sueño

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Cefalea

Infrecuentes: Mareo

Trastornos oculares

Infrecuentes: Cataratas, maculopatía

Raros: Neuritis óptica

Trastornos del oído y el laberinto

Infrecuentes: Sordera

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Diarrea, estreñimiento, vómito, náuseas, dolor abdominal, hinchazón abdominal, dispepsia

Infrecuentes: Hemorragia gastrointestinal, úlcera gástrica (incluidas úlceras múltiples), úlcera duodenal, gastritis, dolor laríngeo, pancreatitis aguda

Raros: Esofagitis

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes: Aumento en las concentraciones de transaminasas

Infrecuentes: Hepatitis, colelitiasis

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Erupción cutánea, prurito

Infrecuentes: Trastorno de la pigmentación

Raros: Eritema multiforme, reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)

Trastornos renales y urinarios

Frecuentes: Proteinuria, aumento en los valores de creatininemia ($> \text{LSN}$, pero $< 2 \times \text{LSN}$)

Infrecuentes: Trastorno tubular renal (síndrome de Fanconi)

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Infrecuentes: Fiebre, edema, fatiga

Los efectos adversos notificados espontáneamente se comunican de forma voluntaria y, por lo tanto, no siempre es posible establecer de forma fehaciente su frecuencia o una posible relación causal con el tratamiento.

Efectos adversos notificados desde la comercialización

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Desde la comercialización, se han recibido notificaciones (tanto espontáneas como en ensayos clínicos) de citopenias, como neutropenia, trombopenia, pancitopenia y anemia agravada, en pacientes que recibieron tratamiento con Exjade. La mayoría de esos pacientes ya tenían trastornos hemáticos que suelen asociarse a insuficiencia medular (véase el apartado «Advertencias y precauciones»). Se desconoce si estos episodios guardan relación con el tratamiento con Exjade.

Trastornos del sistema inmunitario

Reacciones de hipersensibilidad (incluidas reacciones anafilácticas, angioedema y urticaria)

Trastornos gastrointestinales

Perforación gastrointestinal

Trastornos hepatobiliares

Insuficiencia hepática

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Síndrome de Stevens-Johnson, vasculitis por hipersensibilidad, urticaria, alopecia, necrólisis epidérmica tóxica

Trastornos renales y urinarios

Necrosis tubular renal

Se han descrito casos de insuficiencia renal aguda, algunos con desenlace mortal (véase el apartado «Advertencias y precauciones»), así como nefritis tubulointersticial.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Se han notificado casos de acidosis metabólica en pacientes que recibieron tratamiento con Exjade, principalmente en pacientes con disfunción renal, tubulopatía renal (síndrome de Fanconi) o diarrea (véase el apartado «Advertencias y precauciones»).

Población pediátrica

Se han producido casos de tubulopatía renal en pacientes que recibieron tratamiento con Exjade. La mayoría de estos pacientes eran niños o adolescentes con betatalasemia y concentraciones séricas de ferritina <1500 µg/l.

Es muy importante notificar los posibles efectos adversos al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio-riesgo del medicamento. Se insta a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de efectos adversos nuevos o graves a través del portal en línea EIViS (sistema electrónico de vigilancia). Véase www.swissmedic.ch para obtener más información.

Sobredosis

Se han tolerado bien dosis únicas de hasta 40 mg/kg en sujetos sanos.

Signos y síntomas

Los signos iniciales de sobredosis aguda son efectos gastrointestinales, como dolor abdominal, diarrea, náuseas y vómito. Se han notificado trastornos hepáticos y renales, incluidos casos de aumentos en las concentraciones de enzimas hepáticas y creatinina, que se resuelven al interrumpir el tratamiento. La administración por error de una dosis única de 90 mg/kg provocó síndrome de Fanconi, que se resolvió con tratamiento.

Tratamiento

No hay antídoto específico para el deferasirox. Pueden estar indicados los procedimientos habituales para el abordaje de la sobredosis (p. ej., la inducción del vómito o el lavado gástrico) y el tratamiento de los síntomas pertinente desde el punto de vista clínico.

Propiedades/acciones

Código del ATC:

V03AC03

Mecanismo de acción

El deferasirox es un quelante con biodisponibilidad por vía oral y una elevada selectividad por el hierro (III). Es un ligando tridentado que posee una elevada afinidad por el hierro, y se une a este en una proporción de 2:1.

Farmacodinámica

El deferasirox favorece la eliminación del hierro por vía biliar. El deferasirox también tiene una menor afinidad por el aluminio y una afinidad mucho menor por el zinc y el cobre.

Exjade produjo resultados similares en pacientes con hemosiderosis por transfusión asociada a diversas enfermedades preexistentes, como la betatalasemia, la anemia drepanocítica, el síndrome mielodisplásico o el síndrome de Diamond-Blackfan.

Eficacia clínica

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 en las concentraciones de hierro corporal total; las concentraciones hepáticas de hierro disminuyeron en un promedio de 0,4 mg y 8,9 mg de Fe/g de peso seco (en la biopsia hepática), respectivamente, y la concentración sérica de ferritina disminuyó en un promedio de 36 µg/l y 926 µg/l, respectivamente. El cociente entre eliminación e ingesta de hierro fue de 1,02 (balance neto de hierro) y 1,67 (eliminación neta de hierro), respectivamente. Las tendencias en las concentraciones séricas de ferritina se pueden utilizar para vigilar la respuesta al tratamiento.

En los pacientes con sobrecarga de hierro (aumento en las concentraciones hepáticas de hierro) y función cardíaca normal al inicio del estudio (114 pacientes con siderosis cardíaca), las concentraciones de hierro en el corazón (determinadas mediante tomografía por RM en

T₂) se redujeron después de 1 año de tratamiento y disminuyeron de forma continua durante los 3 años de tratamiento con Exjade.

En los pacientes con síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones y con sobrecarga de hierro, el tratamiento con Exjade en dosis de 10 mg/kg/día durante un año produjo una reducción en las concentraciones hepáticas medias de hierro con respecto al inicio de 3,80 mg de Fe/g de peso seco, mientras que en los pacientes que recibieron placebo se observó un aumento de 0,38 mg de Fe/g de peso seco. Además, se observó una disminución en la concentración sérica media de ferritina de 222 µg/l.

Se realizó un estudio aleatorizado, comparativo con placebo, en 225 pacientes con SMD (riesgo bajo o intermedio 1) y sobrecarga de hierro por transfusión. De estos pacientes, 149 fueron recibieron tratamiento con deferasirox y 76 recibieron placebo. Los resultados del estudio (cociente de riesgos instantáneos: 0,64 [IC del 95%: 0,42, 0,96]) indican que el deferasirox tiene un efecto positivo en la supervivencia sin eventos (SSEV). (La SSEV fue un criterio de valoración compuesto definido como muerte, deterioro de la función cardíaca, hospitalización por insuficiencia cardíaca descompensada, disfunción hepática, cirrosis hepática o progresión a leucemia aguda según el evento que se produjera primero).

Farmacocinética

Absorción

El deferasirox se absorbe tras la administración por vía oral con una mediana del tiempo transcurrido hasta alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas ($t_{\text{máx}}$) de aproximadamente 1,5-4 h. La biodisponibilidad absoluta (AUC) del deferasirox en los comprimidos de Exjade es del $73,5 \pm 12,8\%$. La exposición total (AUC) prácticamente se duplica cuando el medicamento se toma con un desayuno rico en grasas (contenido graso >50% de calorías) y es aproximadamente un 50% más elevada cuando se toma con un desayuno normal. La biodisponibilidad (AUC) aumentó moderadamente (en un 13-25%) cuando el deferasirox se tomó 30 minutos antes de comidas con un contenido de grasa normal o elevado. La exposición total (AUC) al deferasirox, tras dispersar los comprimidos en zumo de naranja o zumo de manzana, fue equivalente a la exposición al dispersarlos en agua (cocientes relativos del AUC de 103% y 90%, respectivamente).

Distribución

La unión a proteínas plasmáticas del deferasirox es elevada (99%); se une casi exclusivamente a la albúmina, y posee un volumen de distribución pequeño, de unos 14 litros en adultos.

Metabolismo

La glucuronidación con la posterior eliminación por vía biliar es la principal vía metabólica del deferasirox. El deferasirox es glucuronidado principalmente por la UGT1A1 y, en menor medida, por la UGT1A3. El metabolismo del deferasirox por la acción oxidativa del CYP450 es menos importante. Es probable que se produzca una desconjugación de los glucurónidos en el intestino y su posterior reabsorción (circulación enterohepática). En un estudio realizado en voluntarios sanos, la administración de colestiramina tras una sola dosis de deferasirox produjo una reducción del 45% en la exposición (AUC) al deferasirox.

Eliminación

El deferasirox y sus metabolitos se eliminan principalmente por las heces (el 84% de la dosis). La eliminación por vía renal del deferasirox y sus metabolitos es mínima (el 8% de la dosis, 6% en forma de deferasirox hidroxilado). La vida media de eliminación terminal ($t_{1/2z}$) es de entre 8 y 16 horas.

Linealidad/ausencia de linealidad

El perfil farmacocinético del deferasirox no muestra linealidad farmacocinética.

La $C_{\text{máx}}$ 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 1,3-2,3.

Farmacocinética en poblaciones especiales de pacientes

No hay diferencias de interés clínico entre mujeres y varones en la depuración aparente del deferasirox.

Disfunción hepática y renal

El perfil farmacocinético del deferasirox no se ha estudiado en pacientes con disfunción renal.

El promedio del AUC del deferasirox fue un 16% mayor en los sujetos con disfunción hepática leve (clase A de Child-Pugh) y un 76% mayor en los sujetos con disfunción hepática moderada (clase B de Child-Pugh) que en 6 sujetos con una función hepática normal.

La $C_{\text{máx}}$ promedio del deferasirox fue un 22% mayor en sujetos con disfunción hepática entre leve y moderada que en sujetos con una función hepática normal. La repercusión de la disfunción hepática severa (clase C de Child-Pugh) se evaluó solamente en un sujeto.

Pacientes de edad avanzada

No se ha estudiado el perfil farmacocinético del deferasirox en pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años).

Niños y adolescentes

La exposición global al deferasirox en adolescentes (12-18 años) y niños (2-11 años) después de la administración de dosis únicas y múltiples fue menor que en los pacientes adultos. En los menores de 6 años, la exposición es aproximadamente un 50% inferior a la de los adultos.

Datos preclínicos

Toxicidad a largo plazo (toxicidad tras dosis repetidas)

Las principales manifestaciones durante el tratamiento a largo plazo fueron la nefrotoxicidad, los cambios en las vías biliares y la opacidad del cristalino (cataratas). Estas fueron similares en animales recién nacidos y crías de animales.

Mutagenia

Algunos de los ensayos de genotoxicidad *in vitro* dieron resultado negativo (ensayo de Ames, ensayo de aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos) y otros, positivo (ensayo en células V79).

Carcinogenia

In vivo, el deferasirox causó la formación de micronúcleos en la médula ósea de ratas sin sobrecarga de hierro en dosis letales. Sin embargo, no se observaron dichos efectos citotóxicos en el hígado ni en la médula ósea de ratas con sobrecarga de hierro. El deferasirox no mostró carcinogenia cuando se administró a ratas en un estudio de 2 años o a ratones heterocigóticos p53+/- transgénicos en un estudio de 6 meses.

Toxicidad para la función reproductora

La posible toxicidad para la función reproductora se evaluó en ratas y conejos. El deferasirox no mostró poder teratogénico, pero, cuando se administró en dosis elevadas de toxicidad extrema a las gestantes sin sobrecarga de hierro, causó una mayor frecuencia de variaciones

óseas y de mortinatalidad en las ratas. El deferasirox no mostró otros efectos sobre la fertilidad o la función reproductora.

Información adicional

Incompatibilidades

No se recomienda la dispersión en bebidas gaseosas debido a la formación de espuma ni en leche debido a la dispersión lenta.

Período de validez

No usar después de la fecha de caducidad (EXP) que figura en el envase.

Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original. Proteger de la humedad. No conservar a temperatura superior a 30 °C.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Tamaños de envase

Exjade 125 mg, comprimidos dispersables: caja x 28

Exjade 250 mg, comprimidos dispersables: caja x 28

Exjade 500 mg, comprimidos dispersables: caja x 28

Titular de la autorización

Novartis Pharma AG, Basilea Suiza

Última revisión de la información

Fecha de entrada en vigor: 7 de marzo de 2022

Corresponde a la ficha técnica de Swissmedic para el Core Labeling Package 2019-PSB/GLC-1065-s, v.4.0 de fecha 24 de julio 2019