

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	EXJADE® 500 mg (Deferasirox)
Forma farmacéutica:	Comprimido dispersable
Fortaleza:	500 mg
Presentación:	Estuche por 2 blísteres de PVC/PVDC/PE/AL con 14 comprimidos dispersables cada uno.
Titular del Registro Sanitario, país:	Novartis Pharma Schweiz AG, Suiza.
Fabricante, país:	Novartis Pharma Stein AG, Suiza.
Número de Registro Sanitario:	M-09-216-V03
Fecha de Inscripción:	6 de noviembre de 2009
Composición:	
Cada comprimido dispersable contiene:	
Deferasirox	500,0 mg
Lactosa monohidratada	543,6 mg
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C.

Indicaciones terapéuticas:

Exjade se utiliza para tratar la sobrecarga férrica crónica (exceso de hierro en el organismo) que aparece cuando el paciente recibe con frecuencia transfusiones de sangre.

Exjade se utiliza para reducir la cantidad de hierro en el organismo de los pacientes desde los 6 años de edad que sufren una enfermedad hereditaria llamada beta talasemia mayor y que, para tratarla, reciben transfusiones sanguíneas frecuentes. Los pacientes que sufren de beta talasemia mayor no producen suficiente hemoglobina (la proteína que se encuentra en los glóbulos rojos y que transporta el oxígeno a todo el cuerpo), por lo que necesitan transfusiones de sangre con regularidad. Se habla de transfusiones «frecuentes» cuando se reciben al menos 7 ml de concentrado de hematíes (glóbulos rojos) por kilo de peso corporal en el plazo de un mes.

Exjade se utiliza también cuando la deferoxamina (otro medicamento que se emplea para tratar la sobrecarga férrica crónica) está contraindicada o no es adecuada en pacientes con otros tipos de anemia, en niños de dos a cinco años de edad y en pacientes con beta talasemia mayor que reciben transfusiones con menor frecuencia.

Como el número de pacientes con sobrecarga férrica crónica no es muy elevado, la enfermedad se considera rara, por lo que Exjade fue declarado «medicamento huérfano» (medicamento que se emplea en enfermedades raras) el 13 de marzo de 2002.

Este medicamento sólo podrá dispensarse con receta médica

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes

Advertencias especiales y precauciones de uso:

EXJADE® no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal o hepática, de modo que debe usarse con cautela en estos pacientes. El tratamiento con EXJADE® se ha instaurado únicamente en pacientes con cifras de creatinina sérica normales para su edad y con concentraciones iniciales de transaminasas hepáticas hasta 5 veces por encima del límite superior normal. Tales concentraciones de transaminasas no modifican la farmacocinética de deferasirox. El deferasirox se excreta en cantidades mínimas por vía renal (el 8% de la dosis). Se elimina principalmente por glucuronidación y se metaboliza de forma muy exigua (en torno al 8%) a través del sistema oxidativo del citocromo P450 (ver Farmacocinética).

Se recomienda determinar la creatinina sérica por duplicado antes de iniciar el tratamiento y controlarla mensualmente después. En algunos pacientes tratados con EXJADE® se han señalado incrementos no progresivos de la creatinina sérica, que por lo general no se apartaban del intervalo normal de valores (ver Reacciones adversas). En los pacientes adultos, la dosis diaria de EXJADE® se puede reducir en 10 mg/kg si se observa un incremento no progresivo de la creatinina sérica un 50% superior al promedio de valores previos al tratamiento en dos visitas consecutivas, que no pueda atribuirse a otras causas (ver Posología y administración). En los pacientes pediátricos se puede reducir la dosis en 10 mg/kg si las concentraciones de creatinina sérica sobrepasan el límite superior normal para la edad durante dos visitas consecutivas. Si se observa un incremento progresivo de la creatinina sérica mayor que el límite superior de lo normal, se interrumpirá el tratamiento con EXJADE®. El tratamiento con EXJADE® puede reanudarse con arreglo a las circunstancias clínicas de cada paciente.

Se recomienda controlar la función hepática una vez por mes. Si se observa un incremento persistente y progresivo de las transaminasas séricas no atribuible a otras causas, se debe interrumpir el tratamiento con EXJADE®. Una vez que se haya esclarecido la causa de las anomalías en las pruebas de la función hepática o que se hayan normalizado las cifras, se debe estimar la pertinencia de reanudar cautelosamente el tratamiento con EXJADE® a una dosis inferior, seguido por un aumento gradual de la dosis. Durante el tratamiento con EXJADE® pueden parecer exantemas. Si son de una intensidad entre leve y moderada se podrá continuar el tratamiento con EXJADE® sin proceder a reajustes de la dosis, ya que los exantemas a menudo desaparecen de forma espontánea. En el caso de que sean más graves y obliguen a una interrupción del tratamiento, se puede reanudar la administración de EXJADE® una vez que los exantemas hayan cedido, pero a una dosis inferior, para luego aumentarla de forma gradual. En casos graves, la reanudación del tratamiento puede llevarse a cabo en combinación con un breve periodo de administración de esteroides orales.

Se han comunicado trastornos auditivos (deterioro de la audición) y oculares (opacidades del cristalino) con el tratamiento con EXJADE® (ver Reacciones adversas). Se recomienda efectuar pruebas auditivas y oftalmológicas (incluido el examen del fondo del ojo) antes del inicio del tratamiento con EXJADE® y, luego, a intervalos regulares (cada 12 meses). Si se observan anomalías, tal vez sea necesario reducir la dosis o suspender la administración. Se recomienda valorar la ferritina sérica una vez por mes a fin de determinar la respuesta del paciente al tratamiento (ver Posología y administración). Si la concentración de ferritina sérica es siempre inferior a 500 µg/l, se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento.

La administración de EXJADE® no trae aparejado un retraso de crecimiento en los niños. De todos modos, como medida de precaución general, se pueden vigilar el peso corporal y el aumento de estatura a intervalos regulares (cada 12 meses) en los pacientes pediátricos. EXJADE® no debe administrarse en asociación con otros quelantes de hierro, ya que la inocuidad de dichas asociaciones aún no ha sido establecida. Los comprimidos contienen lactosa (1,1 mg de lactosa por cada mg de deferasirox). No se

recomienda su administración a pacientes con trastornos hereditarios inusuales de intolerancia a la galactosa, deficiencia grave de lactasa o absorción deficiente de glucosa o galactosa.

Efectos indeseables:

Entre las reacciones que se observan con mayor frecuencia durante la administración continua de EXJADE® a pacientes adultos y pediátricos figuran los trastornos gastrointestinales, en alrededor del 26% de los pacientes (principalmente náuseas, vómitos, diarrea o dolor abdominal), y el exantema cutáneo, en alrededor del 7%. Estas reacciones dependen de la dosis, son en su mayoría leves o moderadas, generalmente transitorias y casi todas desaparecen incluso si prosigue el tratamiento. En alrededor del 34% de los pacientes se observan incrementos leves y no progresivos de la creatinina sérica, la mayoría de las veces dentro del intervalo normal de valores. Tales incrementos dependen de la dosis, a menudo se resuelven de forma espontánea y a veces se pueden suavizar mediante la reducción de la dosis (ver Advertencias y precauciones especiales de uso). En alrededor del 2% de los pacientes se han comunicado alzas de las transaminasas hepáticas. Éstas no dependían de la dosis y la mayor parte de los pacientes exhibían valores elevados antes de recibir EXJADE®. Las cifras de transaminasas más de 10 veces mayores que el límite superior del intervalo normal de valores, indicativas de hepatitis, no son frecuentes (un 0,3%). Durante la administración de quelantes de hierro, así como de EXJADE®, ocasionalmente se han observado opacidades del cristalino (catarata prematura) y pérdidas de audición de las frecuencias altas (ver Advertencias y precauciones especiales de uso).

Las reacciones adversas se han ordenado como sigue, de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100, < 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000, < 1/100$). En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se especifican por orden decreciente de gravedad.

TABLA 1

Trastornos psiquiátricos	
Infrecuentes	Ansiedad, trastornos del sueño.
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Cefalea.
Infrecuentes	Mareo.
Trastornos oculares	
Infrecuentes	Catarata prematura, maculopatía.
Trastornos del oído y el laberinto	
Infrecuentes	Pérdida de audición.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Infrecuentes	Dolor laringofaríngeo.
Trastornos digestivos	
Frecuentes	Diarrea, estreñimiento, vómitos, náuseas, dolor abdominal, distensión abdominal, dispepsia.
Infrecuentes	Gastritis.
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes	Aumento de las transaminasas.

Infrecuentes	Hepatitis, colelitiasis.
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	
Frecuentes	Exantema, prurito.
Infrecuentes	Trastorno de la pigmentación.
Trastornos renales y urinarios	
Muy frecuentes	Aumento de la creatinina sérica.
Frecuentes	Proteinuria.
Trastornos generales y afecciones en el sitio de la administración	
Infrecuentes	Pirexia, edema, fatiga.

Posología y método de administración:

Se recomienda iniciar el tratamiento con EXJADE® después de transfundir unas 20 unidades de concentrado de eritrocitos (esto es, 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 mg/kg) deben calcularse y redondearse al tamaño más próximo de comprimido entero. EXJADE® está disponible en tres dosis farmacéuticas (comprimidos de 125, 250 y 500 mg).

La terapia quelante de hierro tiene por cometido retirar la cantidad de hierro administrado en las transfusiones y, si fuera necesario, reducir la carga de hierro existente. Dosis inicial: La dosis diaria inicial recomendada de EXJADE® es de 20 mg/kg de peso corporal.

En los pacientes que reciben más de 14 ml/kg/mes de concentrado de eritrocitos (aproximadamente más de 4 unidades/mes para un adulto) con objeto de reducir la sobrecarga de hierro, tal vez pueda administrarse una dosis diaria inicial de 30 mg/kg. En los pacientes que reciben menos de 7 ml/kg/mes de concentrado de eritrocitos (aproximadamente menos de 2 unidades/mes para un adulto) con objeto de mantener la cantidad de hierro del cuerpo, tal vez pueda administrarse una dosis diaria inicial de 10 mg/kg.

En los pacientes que ya estén recibiendo un tratamiento adecuado con deferoxamina tal vez puede administrarse una dosis inicial de EXJADE® igual a la mitad de la dosis de deferoxamina (p.ej., un paciente que recibe 40 mg/kg/día de deferoxamina durante 5 días a la semana, o una dosis equivalente, podría pasar a recibir una dosis diaria inicial de 20 mg/kg/día de EXJADE®).

Dosis de mantenimiento: Se recomienda controlar mensualmente la ferritina sérica y, si es necesario, reajustar cada 3 ó 6 meses la dosis de EXJADE®, según la tendencia que exhiba la ferritina sérica. Los reajustes de la dosis se pueden llevar a cabo por pasos de 5 a 10 mg/kg y deberán personalizarse de acuerdo con los objetivos terapéuticos y la respuesta de cada paciente (mantenimiento o reducción de la carga de hierro). No se recomiendan las dosis superiores a 30 mg/kg, pues se tienen pocos antecedentes de administración de tales dosis. Si desciende la ferritina sérica a un valor constantemente inferior a 500 µg/l podría ser necesario interrumpir el tratamiento (ver Advertencias y precauciones especiales de uso).

Preparación: EXJADE® debe tomarse una vez al día con el estómago vacío, al menos 30 minutos antes de comer, de preferencia a la misma hora cada día. Los comprimidos se dispersan removiéndolos en un vaso de agua o de jugo de manzana o de naranja (de 100 a 200 ml) hasta obtener una suspensión fina. Una vez bebida la suspensión, se debe enjuagar el vaso con un pequeño volumen de agua o de jugo para resuspender y beber los restos de medicamento que hubiesen quedado. Los comprimidos no se deben masticar ni tragar enteros (ver Incompatibilidades).

Pacientes de edad avanzada: Las recomendaciones posológicas para los pacientes de edad avanzada son idénticas a las descritas anteriormente.

Pacientes pediátricos: Las recomendaciones posológicas para los pacientes pediátricos son las mismas que las que se indican para los adultos. A la hora de calcular la dosis es necesario tener en cuenta las variaciones temporales de peso de los pacientes pediátricos.

Pacientes con insuficiencia renal: EXJADE® no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal. El tratamiento con EXJADE® se deberá administrar con cautela a pacientes cuyas concentraciones séricas de creatinina sobrepasen el límite superior del intervalo de valores normales para su edad. Las recomendaciones posológicas iniciales para los pacientes con insuficiencia renal son similares a las descritas anteriormente. Es preciso controlar mensualmente la creatinina sérica en todos los pacientes y, si es necesario, se procederá a reducir la dosis diaria en 10 mg/kg (ver Advertencias y precauciones especiales de uso).

Pacientes con insuficiencia hepática: EXJADE® no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática y debe usarse con cautela en estos pacientes. Las recomendaciones posológicas iniciales para los pacientes con insuficiencia hepática son similares a las descritas anteriormente. Es preciso controlar mensualmente la función hepática en todos los pacientes (ver Advertencias y precauciones especiales de uso).

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

No se ha estudiado formalmente la administración simultánea de EXJADE® y de antiácidos que contengan aluminio.

Si bien el deferasirox presenta mucho menor afinidad por el aluminio que por el hierro, los comprimidos de EXJADE® no deben tomarse con preparados antiácidos que contengan aluminio.

La biodisponibilidad del deferasirox puede aumentar en grado variable cuando el fármaco se administra con alimentos. Por lo tanto, EXJADE® se debe tomar con el estómago vacío, al menos 30 minutos antes de comer, de preferencia a la misma hora cada día (ver Posología y administración).

No se han observado interacciones entre el principio activo de EXJADE® y la digoxina en voluntarios sanos.

No se ha estudiado formalmente la administración simultánea de EXJADE® con vitamina C. Las dosis de vitamina C de hasta 200 mg diarios no se han asociado con efectos adversos.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo: No se dispone de datos clínicos sobre la exposición al deferasirox durante el embarazo. Los estudios realizados en animales revelan una cierta toxicidad en la reproducción a dosis tóxicas para la progenitora (ver Datos de toxicidad preclínica). Se desconoce cuál es el riesgo para los seres humanos. Como medida de precaución, se recomienda no administrar EXJADE® durante el embarazo, salvo en caso estrictamente necesario.

Lactancia: Los estudios con animales revelan que el deferasirox pasa rápidamente a la leche materna en cantidades apreciables. No se advirtió ningún efecto en las crías. Se ignora si el deferasirox pasa a la leche humana. No se recomienda la administración de EXJADE® durante la lactancia.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No se han estudiado los efectos de EXJADE® sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas. Los pacientes que experimenten el infrecuente efecto adverso del mareo deben ejercer cautela a la hora de conducir o utilizar máquinas (ver Reacciones adversas).

Sobredosis:

Hasta la fecha no se han señalado casos de sobredosis. Las dosis únicas 80 mg/kg fueron bien toleradas por pacientes talasémicos con sobrecarga de hierro, observándose tan sólo náuseas y diarreas leves. Las dosis únicas de hasta 40 mg/kg fueron bien toleradas por individuos sanos.

Los signos agudos de sobredosis pueden consistir en náuseas, vómitos, dolor de cabeza y diarrea. En caso de sobredosis se puede inducir el vómito o proceder al lavado gástrico, o administrar un tratamiento sintomático.

Propiedades farmacodinámicas:

Deferasirox es un quelante oralmente activo con gran selectividad por el hierro (III). Se trata de un ligando tridentado que se une con gran afinidad al hierro, en proporción 2:1. Deferasirox fomenta la excreción de hierro, principalmente por vía fecal. Deferasirox presenta poca afinidad por el zinc y el cobre y no causa concentraciones séricas constantemente reducidas de dichos metales. En un estudio del balance metabólico de hierro en pacientes adultos talasémicos con sobrecarga de hierro, la administración diaria de EXJADE® en dosis de 10, 20 y 40 mg/kg indujo una excreción media neta de 0,119, 0,329 y 0,445 mg de Fe/kg de peso corporal/día, respectivamente.

EXJADE® fue estudiado en pacientes adultos y pediátricos (mayores de 2 años) con sobrecarga crónica de hierro debida a transfusiones sanguíneas. Las enfermedades subyacentes que precisan transfusiones son la betatalasemia, la anemia drepanocítica y otras anemias congénitas y adquiridas (síndromes mielodisplásicos, síndrome de Diamond-Blackfan, anemia aplásica y demás anemias extremadamente raras). El tratamiento diario con EXJADE® en dosis de 20 y 30 mg/kg durante un año en pacientes adultos y pediátricos diagnosticados de betatalasemia que recibían transfusiones frecuentes dio lugar a reducciones en los indicadores del hierro corporal total; la concentración hepática de hierro se redujo en unos -0,4 y -8,9 mg de Fe/g de hígado (peso en seco de la biopsia) en promedio, respectivamente, y la ferritina sérica se redujo en unos -36 y -926 µg/l en promedio, también respectivamente. A esas mismas dosis, los cocientes resultantes de dividir la excreción de hierro por la captación de hierro fueron de 1,02 (indicador de un balance neto de hierro) y de 1,67 (indicador de una eliminación neta de hierro), respectivamente. EXJADE® indujo respuestas similares en pacientes con sobrecarga de hierro afectados por otras anemias. Las dosis diarias de 10 mg/kg durante un año podrían mantener las concentraciones de ferritina sérica y de hierro hepático e inducir un balance neto de hierro en los pacientes que reciben transfusiones infrecuentes o exanguinotransfusiones. Las cifras de ferritina sérica, determinadas en los controles mensuales, reflejaban los cambios de concentración del hierro hepático, lo cual indica que sus tendencias pueden servir para vigilar la respuesta al tratamiento.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Absorción: Deferasirox tarda en alcanzar su concentración sérica máxima una mediana de entre 1,5 y 4 horas (tmáx.) tras la administración oral. La biodisponibilidad absoluta (AUC) del deferasirox en los comprimidos de EXJADE® es alrededor del 70% de la biodisponibilidad de la dosis intravenosa. La exposición total (AUC) prácticamente se duplica cuando el fármaco se toma con un desayuno rico en grasas (contenido en grasas >50% de calorías) o aumenta en un 50% cuando se toma con un desayuno normal. La biodisponibilidad (AUC) del deferasirox aumenta de forma moderada (un 13-25% aproximadamente) cuando el medicamento se ingiere 30 minutos antes de una comida de tenor graso normal o elevado. La exposición total (AUC) al deferasirox tras disgregar los comprimidos en jugo de naranja o manzana fue equivalente a la que se logra tras la disgregación en agua (cocientes de AUC relativos de 103% y 90%, respectivamente). **Distribución:** Deferasirox se fija en gran porcentaje (99 %) a las proteínas del plasma, casi exclusivamente a la albúmina, y tiene un volumen de distribución pequeño, de unos 14 l, en

los

adultos.

Biotransformación: La glucuronidación, con posterior excreción biliar, es la principal vía metabólica del deferasirox. Probablemente se produce una desconjugación de los glucuronidatos en el intestino y luego una reabsorción (reciclado enterohepático). La UGT1A1 y, en menor medida, la UGT1A3 son las enzimas responsables de la glucuronidación del deferasirox. El metabolismo (oxidativo) del deferasirox catalizado por el citocromo CYP450 parece ser menos importante en los seres humanos (en torno al 8%). No se han observado indicios de inducción o de inhibición enzimática a las dosis terapéuticas. La hidroxiurea no inhibe el metabolismo del deferasirox in vitro.

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

Linealidad o no linealidad: La $C_{máx.}$ y el AUC_{0-24h} del deferasirox aumenta de forma directamente proporcional a la dosis en el estado estacionario. Tras la administración repetida, la exposición aumenta con un factor de acumulación entre 1,3 y 2,3.

Características en los pacientes

- **Pacientes pediátricos:** La exposición general al deferasirox en los adolescentes (de entre 12 y 17 años de edad) y niños (de entre 2 y 12 años de edad) es inferior a la de los adultos tras la administración de dosis únicas o repetidas. En los menores de 6 años la exposición es un 50% inferior a la de los adultos. Puesto que la dosis se ajusta en función de la respuesta del paciente, no cabe esperar consecuencias clínicas.
- **Sexo:** Las mujeres presentan una depuración aparente del deferasirox moderadamente inferior a la de los varones (un 17,5%). Puesto que la dosis se ajusta en función de la respuesta del paciente, no cabe esperar consecuencias clínicas.
- **Pacientes de edad avanzada:** No se ha estudiado la farmacocinética del deferasirox en los pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años).
- **Insuficiencia renal o hepática:** No se ha estudiado la farmacocinética de deferasirox en los pacientes con insuficiencia renal o hepática. Las cifras de transaminasas hepáticas hasta 5 veces mayores que el límite superior del intervalo normal de valores no afectan a la farmacocinética del deferasirox.

DATOS DE TOXICIDAD PRECLÍNICA: Los datos preclínicos de los estudios convencionales de toxicidad farmacológica, toxicidad tras dosis repetidas, genotoxicidad y poder cancerígeno no han revelado riesgos específicos para los pacientes con sobrecarga de hierro. Los hallazgos principales fueron la toxicidad renal y las opacidades del cristalino (cataratas). Se observaron hallazgos similares en animales recién nacidos y juveniles. Puesto que los animales no habían recibido una sobrecarga de hierro antes, se considera que la toxicidad renal se debe principalmente a la privación de hierro. El poder tóxico del deferasirox en la reproducción animal se estudió en la rata y el conejo. Deferasirox no fue teratógeno, pero produjo una mayor frecuencia de anomalías esqueléticas y crías mortinatas cuando se administraron dosis elevadas a la rata, que además resultaron ser extremadamente tóxicas para la progenitora que no sufría de sobrecarga de hierro. Deferasirox no produjo otros efectos sobre la fecundidad o la reproducción.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto: -

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 31 de agosto de 2015.

