

## **ANEXO I**

### **FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

EXJADE 125 mg comprimidos dispersables  
EXJADE 250 mg comprimidos dispersables  
EXJADE 500 mg comprimidos dispersables

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

### EXJADE 125 mg comprimidos dispersables

Cada comprimido dispersable contiene 125 mg de deferasirox.

Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido dispersable contiene 136 mg de lactosa.

### EXJADE 250 mg comprimidos dispersables

Cada comprimido dispersable contiene 250 mg de deferasirox.

Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido dispersable contiene 272 mg de lactosa.

### EXJADE 500 mg comprimidos dispersables

Cada comprimido dispersable contiene 500 mg de deferasirox.

Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido dispersable contiene 544 mg de lactosa.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido dispersable

### EXJADE 125 mg comprimidos dispersables

Comprimidos de color blanco a amarillento, redondos, planos, con bordes biselados e impresiones (NVR en una cara y J 125 en la otra). Dimensiones aproximadas del comprimido 12 mm x 3,6 mm.

### EXJADE 250 mg comprimidos dispersables

Comprimidos de color blanco a amarillento, redondos, planos, con bordes biselados e impresiones (NVR en una cara y J 250 en la otra). Dimensiones aproximadas del comprimido 15 mm x 4,7 mm.

### EXJADE 500 mg comprimidos dispersables

Comprimidos de color blanco a amarillento, redondos, planos, con bordes biselados e impresiones (NVR en una cara y J 500 en la otra). Dimensiones aproximadas del comprimido 20 mm x 5,6 mm.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

EXJADE está indicado para el tratamiento de la sobrecarga férrica crónica debida a transfusiones sanguíneas frecuentes ( $\geq 7$  ml/kg/mes de concentrado de hematíes) en pacientes con beta talasemia mayor, de edad igual o superior a 6 años.

EXJADE también está indicado para el tratamiento de la sobrecarga férrica crónica debida a transfusiones sanguíneas cuando el tratamiento con deferoxamina esté contraindicado o no sea adecuado en los siguientes grupos de pacientes:

- en pacientes pediátricos con beta talasemia mayor con sobrecarga férrica debida a transfusiones sanguíneas frecuentes ( $\geq 7$  ml/kg/mes de concentrado de hematíes) de 2 a 5 años,
- en adultos y pacientes pediátricos con beta talasemia mayor con sobrecarga férrica debida a transfusiones sanguíneas poco frecuentes ( $< 7$  ml/kg/mes de concentrado de hematíes) de edad igual o superior a 2 años,
- en adultos y pacientes pediátricos con otras anemias de edad igual o superior a 2 años.

EXJADE también está indicado para el tratamiento de la sobrecarga férrica crónica que requiere tratamiento quelante cuando el tratamiento con deferoxamina está contraindicado o no es adecuado en pacientes con síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones de edad igual o superior a 10 años.

### 4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con EXJADE debe iniciarse y mantenerse por médicos con experiencia en el tratamiento de la sobrecarga férrica crónica.

#### Posología

##### *Sobrecarga férrica transfusional*

Se recomienda iniciar el tratamiento después de la transfusión de aproximadamente 20 unidades (unos 100 ml/kg) de concentrado de hematíes (CH) o cuando exista evidencia de sobrecarga férrica crónica a partir de la monitorización clínica (p.ej.: ferritina sérica  $> 1.000$  microgramos/l). Las dosis (en mg/kg) deben ser calculadas y redondeadas al tamaño del comprimido entero más próximo.

Los objetivos de la terapia quelante del hierro son eliminar la cantidad de hierro administrada en las transfusiones y, en caso necesario, reducir la carga de hierro existente.

En el caso que se cambiara de comprimidos recubiertos/granulado a comprimidos dispersables, la dosis de los comprimidos dispersables sería un 40% más alta que la de los comprimidos recubiertos/granulado, redondeando a la dosis del comprimido más próximo.

En la siguiente tabla se muestran las dosis recomendadas para las diferentes formulaciones:

**Tabla 1** Dosis recomendada para la sobrecarga de hierro transfusional

	<b>Comprimidos recubiertos/granulado</b>	<b>Comprimidos dispersables</b>	<b>Transfusiones</b>	<b>Ferritina sérica</b>
<b>Dosis inicial</b>	<b>14 mg/kg/día</b>	<b>20 mg/kg/día</b>	Tras 20 unidades (unos 100 ml/kg) de CH	>1.000 µg/l
<b>Dosis inicial alternativa</b>	21 mg/kg/día	30 mg/kg/día	>14 ml/kg/mes de CH (aprox. >4 unidades/mes para un adulto)	
	7 mg/kg/día	10 mg/kg/día	<7 ml/kg/mes de CH (aprox. <2 unidades/mes para un adulto)	
Para pacientes controlados con deferoxamina	Una tercera parte de la dosis de deferoxamina	La mitad de la dosis de deferoxamina		
<b>Control</b>				<b>Mensual</b>
<b>Rango objetivo</b>				<b>500-1.000 µg/l</b>
<b>Ajuste de dosis</b> (cada 3-6 meses)	<b>Aumenta</b>			>2.500 µg/l
	3,5 - 7 mg/kg/día	5-10 mg/kg/día		
	Hasta 28 mg/kg/día	Hasta 40 mg/kg/día		
	<b>Disminuye</b>			<2.500 µg/l
	3,5 - 7 mg/kg/día	5-10 mg/kg/día		
	En pacientes tratados con dosis >21 mg/kg/día	En pacientes tratados con dosis >30 mg/kg/día		
	- Cuando se alcanza el objetivo			500-1.000 µg/l
<b>Dosis máxima</b>	<b>28 mg/kg/día</b>	<b>40 mg/kg/día</b>		
<b>Considerar interrupción</b>				<b>&lt;500 µg/l</b>

#### *Dosis inicial*

La dosis diaria inicial recomendada de EXJADE comprimidos dispersables es de 20 mg/kg de peso corporal.

Se puede considerar una dosis diaria inicial de 30 mg/kg en aquellos pacientes que necesiten una reducción de los niveles de hierro corporal elevados y que estén recibiendo más de 14 ml/kg/mes de concentrado de hematíes (aproximadamente >4 unidades/mes para un adulto).

Se puede considerar una dosis diaria inicial de 10 mg/kg en pacientes que no necesiten una reducción de los niveles de hierro corporal y que estén recibiendo menos de 7 ml/kg/mes de concentrado de hematíes (aproximadamente <2 unidades/mes para un adulto). Deberá controlarse la respuesta del paciente y considerar la necesidad de un aumento de dosis si no se obtiene la eficacia suficiente (ver sección 5.1).

Para los pacientes que estén bien controlados en tratamiento con deferoxamina, puede considerarse una dosis inicial de EXJADE comprimidos dispersables 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 comprimidos dispersables). Cuando esto suponga una dosis diaria inferior a 20 mg/kg de peso corporal, deberá controlarse la respuesta del paciente y considerar la necesidad de un aumento de dosis si no se obtiene la eficacia suficiente (ver sección 5.1).

#### *Ajuste de dosis*

Se recomienda controlar mensualmente la ferritina sérica y, si es necesario, ajustar la dosis de EXJADE, cada 3 ó 6 meses, en base a la tendencia mostrada por la ferritina sérica. Los ajustes de dosis pueden realizarse por pasos de 5 a 10 mg/kg y se deben adaptar a la respuesta individual del paciente y a los objetivos terapéuticos (mantenimiento o reducción de la carga de hierro). En pacientes no controlados adecuadamente con dosis de 30 mg/kg (p.ej. niveles de ferritina sérica persistentemente superiores a 2.500 µg/l y que no muestran una tendencia a disminuir con el tiempo), pueden considerarse dosis de hasta 40 mg/kg. Actualmente se dispone de datos limitados de eficacia y seguridad a largo plazo con el uso de EXJADE comprimidos dispersables a dosis superiores a 30 mg/kg (264 pacientes con un promedio de seguimiento de 1 año después de escalar la dosis). Si con dosis de hasta 30 mg/kg sólo se consigue un control muy pobre de la hemosiderosis, un mayor aumento de dosis (hasta un máximo de 40 mg/kg) puede que no consiga un control satisfactorio, y pueden considerarse otras opciones terapéuticas alternativas. Si no se consigue un control satisfactorio a dosis superiores a 30 mg/kg, no debe mantenerse el tratamiento a estas dosis y deben considerarse tratamientos alternativos, siempre que sea posible. No se recomiendan dosis superiores a 40 mg/kg pues existe sólo experiencia limitada con dosis superiores.

En pacientes tratados con dosis superiores a 30 mg/kg, deben considerarse reducciones de dosis en pasos de 5 a 10 mg/kg cuando se consigue el control (p.ej. niveles de ferritina sérica persistentemente inferiores a 2.500 µg/l y mostrando una tendencia a disminuir con el tiempo). En pacientes con niveles de ferritina sérica que ha alcanzado el objetivo (normalmente entre 500 y 1.000 µg/l), deben considerarse reducciones de dosis en pasos de 5 a 10 mg/kg para mantener los niveles de ferritina dentro del rango objetivo. Si la ferritina sérica disminuye de forma mantenida por debajo de 500 microgramos/l, debe considerarse la interrupción del tratamiento (ver sección 4.4).

#### *Síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones*

El tratamiento quelante sólo se debe iniciar cuando existe evidencia de sobrecarga férrica (concentración de hierro hepático [CHH]  $\geq 5$  mg Fe/g peso seco [ps] o ferritina sérica de forma mantenida  $> 800$  µg/l). El método preferido para la determinación de la sobrecarga férrica es la CHH y debe utilizarse siempre que sea posible. Se debe tener precaución durante el tratamiento quelante para minimizar el riesgo de sobrequelación en todos los pacientes.

En el caso que se cambiara de comprimidos recubiertos/granulado a comprimidos dispersables, la dosis de los comprimidos dispersables sería un 40% más alta que la de los comprimidos recubiertos/granulado, redondeando a la dosis del comprimido más próximo.

En la siguiente tabla se muestran las dosis recomendadas para las diferentes formulaciones:

**Tabla 2** Dosis recomendada para síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones

	<b>Comprimidos recubiertos/granulado</b>	<b>Comprimidos dispersables</b>	<b>Concentración de hierro en hígado (CHH)*</b>	<b>Ferritina sérica</b>
<b>Dosis inicial</b>	<b>7 mg/kg/día</b>	<b>10 mg/kg/día</b>	$\geq 5$ mg Fe/g dw	o $>800$ $\mu\text{g/l}$
<b>Control</b>				<b>Mensual</b>
<b>Ajuste de dosis</b> (cada 3 6 meses)	<b>Aumenta</b>		$\geq 7$ mg Fe/g dw	o $>2.000$ $\mu\text{g/l}$
	3,5 - 7 mg/kg/día	5-10 mg/kg/día		
	<b>Disminuye</b>		$< 7$ mg Fe/g dw	o $\leq 2.000$ $\mu\text{g/l}$
	3,5 - 7 mg/kg/día	5-10 mg/kg/día		
<b>Dosis máxima</b>	<b>14 mg/kg/día</b>	<b>20 mg/kg/día</b>		
	<b>7 mg/kg/día</b>	<b>10 mg/kg/día</b>		
	Para adultos		No evaluado	y $\leq 2.000$ $\mu\text{g/l}$
	Para pacientes pediátricos			
<b>Interrupción</b>			$< 3$ mg Fe/g dw	o $< 300$ $\mu\text{g/l}$
<b>Retratamiento</b>			<b>No recomendado</b>	

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

#### *Dosis inicial*

La dosis diaria inicial recomendada de EXJADE comprimidos dispersables en pacientes con síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones es 10 mg/kg de peso corporal.

#### *Ajuste de dosis*

Se recomienda controlar mensualmente la ferritina sérica. Después de cada 3 a 6 meses de tratamiento, se debe considerar un aumento de dosis en incrementos de 5 a 10 mg/kg si la CHH del paciente es  $\geq 7$  mg Fe/g ps, o si la ferritina sérica es  $> 2.000$   $\mu\text{g/l}$  de forma mantenida y no muestra una tendencia a disminuir, y el paciente tolera bien el medicamento. No se recomiendan dosis por encima de 20 mg/kg porque no existe experiencia con dosis superiores a este nivel en pacientes con síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones.

En los pacientes en los que no se evalúa la CHH y la ferritina sérica es  $\leq 2.000$   $\mu\text{g/l}$ , la dosis no debe superar los 10 mg/kg.

Para pacientes en los que se aumentó la dosis a  $> 10$  mg/kg, se recomienda una reducción de dosis a 10 mg/kg o inferior cuando la CHH es  $< 7$  mg Fe/g ps o la ferritina sérica es  $\leq 2.000$   $\mu\text{g/l}$ .

#### *Interrupción del tratamiento*

Una vez que se alcanza un nivel de hierro corporal satisfactorio (CHH  $< 3$  mg Fe/g ps o ferritina sérica  $< 300$   $\mu\text{g/l}$ ), se deberá interrumpir el tratamiento. No existen datos disponibles sobre el retratamiento de pacientes que reacumulan hierro después de haber alcanzado un nivel satisfactorio de hierro corporal y por lo tanto no se puede recomendar el retratamiento.

#### *Poblaciones especiales*

##### *Pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$ años de edad)*

Las recomendaciones posológicas para los pacientes de edad avanzada son las mismas que se han descrito anteriormente. En estudios clínicos, los pacientes de edad avanzada experimentaron una mayor frecuencia de reacciones adversas que los pacientes jóvenes (en particular, diarrea) y debe controlarse estrechamente la aparición de reacciones adversas que puedan requerir un ajuste de dosis.

### *Población pediátrica*

#### Sobrecarga férrica transfusional:

Las recomendaciones posológicas para los pacientes pediátricos de 2 a 17 años de edad con sobrecarga férrica transfusional son las mismas que para los pacientes adultos. Al calcular la dosis deben tenerse en cuenta los cambios de peso de los pacientes pediátricos con el paso del tiempo.

En niños con sobrecarga férrica transfusional de 2 a 5 años, la exposición es menor que en adultos (ver sección 5.2). Por lo tanto, este grupo de edad puede necesitar dosis superiores a las de los adultos. Sin embargo, la dosis inicial debe ser la misma que en adultos, y continuarse con una titulación individual.

#### Síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones:

En pacientes pediátricos con síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones, la dosis no debe superar a 10 mg/kg. En estos pacientes, es necesaria una monitorización más estrecha de la CHH y la ferritina sérica a fin de evitar una sobrequelación: además de las valoraciones de ferritina sérica mensuales, se debe monitorizar la CHH cada tres meses cuando la ferritina sérica es  $\leq 800$   $\mu\text{g/l}$ .

#### Niños desde el nacimiento hasta los 23 meses de edad:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de EXJADE en niños desde el nacimiento hasta los 23 meses de edad. No se dispone de datos.

### *Pacientes con insuficiencia renal*

EXJADE no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal y está contraindicado su uso en pacientes con un aclaramiento de creatinina estimado inferior a 60 ml/min (ver secciones 4.3 y 4.4).

### *Pacientes con insuficiencia hepática*

No se recomienda la administración de EXJADE en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh). En pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B Child-Pugh), la dosis debe reducirse considerablemente seguido de un incremento progresivo hasta un límite de 50% (ver secciones 4.4 y 5.2), y EXJADE debe utilizarse con precaución en estos pacientes. Debe controlarse la función hepática en todos los pacientes antes del tratamiento, cada 2 semanas durante el primer mes y posteriormente cada mes (ver sección 4.4).

### Forma de administración

Por vía oral.

EXJADE comprimidos dispersables se debe tomar una vez al día con el estómago vacío, al menos 30 minutos antes de comer, preferentemente a la misma hora cada día (ver secciones 4.5 y 5.2).

Los comprimidos dispersables deben dispersarse removiéndolos en un vaso de agua o zumo de naranja o de manzana (100 a 200 ml) hasta que se obtenga una suspensión fina. Después de beber la suspensión, se deben resuspender los restos del medicamento con una pequeña cantidad de agua o zumo y beberse. Los comprimidos no se deben masticar ni tragar enteros (ver también sección 6.2).

## **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Combinación con otros tratamientos quelantes de hierro ya que no se ha establecido la seguridad de estas combinaciones (ver sección 4.5).

Pacientes con aclaramiento de creatinina estimado inferior a 60 ml/min.

#### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

##### Función renal

Deferasirox se ha estudiado sólo en pacientes con niveles basales de creatinina sérica dentro del intervalo normal apropiado para la edad.

Durante los estudios clínicos, se han observado incrementos de la creatinina sérica de >33% en  $\geq 2$  ocasiones consecutivas, algunas veces por encima del límite superior del intervalo normal, en un 36% de pacientes. Estos fueron dependientes de la dosis. Alrededor de dos tercios de los pacientes que presentaron aumento de la creatinina sérica regresaron por debajo del nivel del 33% sin ajuste de dosis. En el tercio restante el aumento de creatinina sérica no siempre respondió a una reducción o interrupción de la dosis. En algunos casos se ha observado solo una estabilización de los valores de creatinina sérica tras la reducción de la dosis. Se han notificado casos de insuficiencia renal aguda después de la comercialización de deferasirox (ver sección 4.8). En algunos casos pos-autorización, el deterioro de la función renal ha conducido a insuficiencia renal, necesitando diálisis temporal o permanentemente.

Las causas de estos aumentos de creatinina sérica no han sido aclaradas. Por lo tanto, se deberá prestar especial atención al control de la creatinina sérica en pacientes que están recibiendo tratamiento concomitante con medicamentos depresores de la función renal y en pacientes que están recibiendo dosis altas de deferasirox y/o bajas tasas de transfusión (<7 ml/kg/mes de concentrado de hematíes o <2 unidades/mes para un adulto). Aunque en los estudios clínicos no se ha observado un aumento de las reacciones adversas renales después del escalado de dosis de EXJADE comprimidos dispersables por encima de 30 mg/kg, no puede excluirse un aumento de riesgo de reacciones adversas renales con dosis de EXJADE comprimidos dispersables superiores a 30 mg/kg.

Se recomienda realizar una determinación de la creatinina sérica por duplicado antes de iniciar el tratamiento. **La creatinina sérica, el aclaramiento de creatinina** (estimado con la fórmula Cockcroft-Gault o MDRD en adultos y con la fórmula Schwartz en niños) y/o los niveles de cistatina C plasmáticos **deberán controlarse antes del tratamiento, cada semana durante el primer mes después del inicio o de una modificación del tratamiento con EXJADE (incluido el cambio de formulación), y posteriormente cada mes.** Los pacientes con insuficiencia renal preexistente y los que estén recibiendo tratamiento con fármacos depresores de la función renal pueden presentar un mayor riesgo de complicaciones. En pacientes que presenten diarrea o vómitos se debe prestar especial atención en mantener una hidratación adecuada.

Tras la comercialización, se han notificado casos de acidosis metabólica durante el tratamiento con deferasirox. La mayoría de estos pacientes tenían insuficiencia renal, tubulopatía renal (síndrome de Fanconi) o diarrea, o enfermedades en las cuales el desequilibrio ácido-base es una complicación conocida. El equilibrio ácido-base se debe monitorizar según esté indicado clínicamente en estas poblaciones. La interrupción del tratamiento con EXJADE se debe considerar en pacientes que desarrollen acidosis metabólica.

Tras la comercialización, se han notificado casos de formas de tubulopatía renal grave (como el Síndrome de Fanconi) e insuficiencia renal con alteración de la consciencia asociados a una encefalopatía hiperamoniémica en pacientes tratados con deferasirox, principalmente en niños. Se recomienda que en los pacientes que desarrollen cambios inexplicables en su estado mental y que estén en tratamiento con Exjade se considere una encefalopatía hiperamoniémica y se midan los niveles de amoniaco.



**Tabla 3** Ajuste de dosis e interrupción del tratamiento para control renal

	<b>Creatinina sérica</b>		<b>Aclaramiento de creatinina</b>
<b>Antes de iniciar el tratamiento</b>	Dos veces (2x)	y	una vez (1x)
<b>Contraindicado</b>			<b>&lt;60 ml/min</b>
<b>Control</b>			
- Primer mes al inicio del tratamiento o cambio de dosis (incluido el cambio de formulación)	Semanal	y	Semanal
- Después	Mensual	y	Mensual
<b>Reducción de la dosis diaria en 10 mg/kg/día</b> (comprimidos dispesables), <i>si se observa los siguientes parámetros renales en dos visitas consecutivas y no se puede atribuir a otras causas</i>			
Pacientes adultos	>33% por encima de la media del pre-tratamiento	y	Disminuye (<90 ml/min) <LIN*
Pacientes pediátricos	> LSN**para la edad	y/o	Disminuye (<90 ml/min) <LIN*
<b>Tras la reducción de dosis, interrupción de tratamiento, si</b>			
Adultos y pediátricos	Permanece >33% por encima de la media del pre-tratamiento	y/o	Disminuye (<90 ml/min) <LIN*
*LIN: límite inferior normal **LSN: límite superior normal			

Debe iniciarse el tratamiento en función de las circunstancias clínicas individuales.

También se debe considerar reducir la dosis o interrumpir el tratamiento si aparecen anomalías en los niveles de la función renal tubular y/o si está clínicamente indicado:

- Proteinuria (los ensayos se deben realizar antes del tratamiento y después, mensualmente).
- Glucosuria en pacientes no diabéticos y bajos niveles de potasio, fosfato, magnesio o uratos en suero, fosfaturia, aminocuria (controlado según necesidad)

Se ha notificado tubulopatía renal, principalmente en niños y adolescentes con beta talasemia tratados con EXJADE.

Se debe remitir a los pacientes al urólogo y se debe considerar realizar exploraciones complementarias adicionales (como biopsia renal) si, a pesar de la reducción de la dosis e interrupción del tratamiento, apareciese que:

- La creatinina sérica sigue siendo elevada y
- Continúa las anomalías en los niveles de la función renal (p.ej. proteinuria, Síndrome de Falconi)

### Función hepática

Se han observado aumentos en las pruebas de función hepática en pacientes tratados con deferasirox. Tras la comercialización, se han notificado casos de insuficiencia hepática, algunos de los cuales tuvieron un desenlace mortal. En pacientes tratados con deferasirox, en particular en niños, se pueden dar formas graves asociadas a alteraciones de la consciencia en el contexto de una encefalopatía hiperamoniémica. Se recomienda que en los pacientes que desarrollen cambios inexplicables en su estado mental y que estén en tratamiento con Exjade se considere una encefalopatía hiperamoniémica se midan los niveles de amoniaco. Se debe tener cuidado para mantener una hidratación adecuada en pacientes que experimenten acontecimientos que provoquen una pérdida de volumen (como diarrea o vómitos), en particular en niños con enfermedad aguda. La mayoría de las notificaciones de insuficiencia hepática provenían de pacientes con enfermedades significativas, incluyendo cirrosis hepática previa. Sin embargo, no se puede excluir que deferasirox tenga un papel como factor contribuyente o agravante (ver sección 4.8).

Se recomienda controlar las transaminasas séricas, bilirrubina y fosfatasa alcalina antes de iniciar el tratamiento, cada 2 semanas durante el primer mes y posteriormente cada mes. Si se observa un incremento persistente y progresivo de los niveles de transaminasas séricas no atribuible a otras causas, debe interrumpirse el tratamiento con EXJADE. Una vez aclarada la causa de las anomalías en las pruebas de función hepática o tras la normalización de los niveles, puede considerarse la reanudación del tratamiento con precaución, iniciándose a una dosis más baja y continuándose con un escalado gradual de dosis.

No se recomienda la administración de EXJADE a pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) (ver sección 5.2).

Tabla 4 Resumen de las recomendaciones de evaluaciones de seguridad

<b>Prueba</b>	<b>Frecuencia</b>
Creatinina sérica	Por duplicado antes de iniciar el tratamiento. Semanalmente durante el primer mes del tratamiento o después de una modificación de la dosis (incluido el cambio de formulación). Mensualmente después.
Aclaramiento de creatinina y/o cistatina C plasmática	Antes del tratamiento. Semanalmente durante el primer mes de tratamiento o tras la modificación de dosis (incluido el cambio de formulación). Mensualmente después.
Proteinuria	Antes del tratamiento. Mensualmente después.
Otros marcadores de la función tubular renal (como glucosuria en no diabéticos y bajos niveles séricos de potasio, fosfato, magnesio o urato, fosfaturia, aminoaciduria)	Según sea necesario.
Transaminasas, bilirrubina y fosfatasa alcalina séricas	Antes del tratamiento. Cada 2 semanas durante el primer mes del tratamiento. Mensualmente después.
Pruebas auditivas y oftalmológicas	Antes del tratamiento. Anualmente después.
Peso corporal, altura y desarrollo sexual	Antes del tratamiento. Anualmente en pacientes pediátricos.

En pacientes con una esperanza de vida corta (p.ej. síndromes mielodisplásicos de alto riesgo), especialmente cuando las co-morbilidades pueden aumentar el riesgo de reacciones adversas, el beneficio de EXJADE podría ser limitado y puede ser inferior a los riesgos. Como consecuencia, no se recomienda el tratamiento de estos pacientes con EXJADE.

Deberá prestarse especial atención en pacientes de edad avanzada debido a una mayor frecuencia de reacciones adversas (en particular, diarrea).

Los datos en niños con talasemia no dependiente de transfusiones son muy limitados (ver sección 5.1). Como consecuencia, el tratamiento con EXJADE se debe controlar estrechamente para detectar reacciones adversas y para seguir la carga férrica en la población pediátrica. Además, antes del tratamiento con EXJADE de niños con talasemia no dependiente de transfusiones con una sobrecarga férrica importante, el médico debe tener en cuenta que actualmente se desconocen las consecuencias de la exposición a largo plazo en estos pacientes.

### Trastornos gastrointestinales

Se han notificado casos de úlceras y hemorragias en el tracto gastrointestinal superior en pacientes, incluyendo niños y adolescentes, que reciben tratamiento con deferasirox. Se han observado múltiples úlceras en algunos pacientes (ver sección 4.8). Se han notificado casos de úlceras complicadas con perforación digestiva. También, se han notificado casos de hemorragias gastrointestinales mortales, especialmente en pacientes de edad avanzada que tenían procesos malignos y/o bajos recuentos de plaquetas. Los médicos y pacientes deben prestar atención ante la aparición de signos y síntomas de úlceras y hemorragia gastrointestinal durante el tratamiento con EXJADE e iniciar rápidamente una evaluación adicional y un tratamiento si se sospecha que existe una reacción adversa gastrointestinal grave. Se debe prestar especial atención a los pacientes que estén tomando EXJADE junto con otras sustancias con potencial ulcerogénico conocido, como AINEs, corticosteroides o bisfosfonatos orales, en pacientes que estén en tratamiento con anticoagulantes y en pacientes con recuentos de plaquetas por debajo de  $50.000/\text{mm}^3$  ( $50 \times 10^9/\text{l}$ ) (ver sección 4.5).

### Alteraciones cutáneas

Durante el tratamiento con EXJADE pueden aparecer erupciones cutáneas. Las erupciones desaparecen de forma espontánea en la mayoría de los casos. Cuando sea necesario interrumpir el tratamiento, éste puede reiniciarse tras la resolución de la erupción, a una dosis más baja seguido por un escalado gradual de la dosis. En casos graves este reinicio podría combinarse con un breve periodo de administración de esteroides orales. Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves como síndrome de Steven-Johnson (SSJ), necrolisis epidérmica tóxica (NET) y reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) que podrían amenazar la vida o provocar la muerte. Si se sospecha la existencia de cualquier reacción cutánea grave, se debe interrumpir el tratamiento con EXJADE inmediatamente y no iniciarse de nuevo. En el momento en que se recete el medicamento se ha de advertir al paciente sobre los síntomas de reacciones cutáneas graves, y vigilarse de cerca.

### Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad graves (como anafilaxis y angioedema) en pacientes tratados con deferasirox, que en la mayoría de los casos se inician dentro del primer mes de tratamiento (ver sección 4.8). Si aparecen estas reacciones, debe interrumpirse el tratamiento con EXJADE y establecer las medidas médicas adecuadas. No se debe reiniciar el tratamiento con deferasirox en pacientes que hayan presentado una reacción de hipersensibilidad debido al riesgo de poder sufrir un shock anafiláctico (ver sección 4.3).

### Visión y audición

Se han notificado trastornos auditivos (disminución de la audición) y oculares (opacidades del cristalino) (ver sección 4.8). Se recomienda efectuar pruebas auditivas y oftalmológicas (incluyendo el examen del fondo del ojo) antes de iniciar el tratamiento y posteriormente a intervalos regulares (cada 12 meses). Si se observan anomalías durante el tratamiento, puede considerarse una reducción de la dosis o una interrupción del tratamiento.

### Trastornos hematológicos

Tras la comercialización, se han notificado casos de leucopenia, trombocitopenia o pancitopenia (o empeoramiento de estas citopenias) y de empeoramiento de anemia en pacientes tratados con deferasirox. La mayoría de estos pacientes tenían alteraciones hematológicas previas que habitualmente están asociadas con un fallo de la médula ósea. Sin embargo, no se puede excluir que contribuya o agrave estas alteraciones. Deberá considerarse la interrupción del tratamiento en pacientes que desarrollen una citopenia sin una causa explicable.

### Otras consideraciones

Se recomienda controlar mensualmente la ferritina sérica a fin de valorar la respuesta del paciente al tratamiento (ver sección 4.2). Si los niveles de ferritina sérica disminuyen de forma continuada por debajo de  $500 \mu\text{g}/\text{l}$  (en sobrecarga férrica transfusional) o por debajo de  $300 \mu\text{g}/\text{l}$  (en síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones), se debe considerar la interrupción del tratamiento.

Los resultados de las pruebas para determinar la creatinina sérica, la ferritina sérica y las transaminasas séricas deben registrarse y evaluarse regularmente para observar las tendencias.

En pacientes pediátricos tratados con deferasirox en dos ensayos clínicos durante un máximo de 5 años, no se observó una alteración del crecimiento y del desarrollo sexual (ver sección 4.8). De todos modos, como medida de precaución general en el manejo de pacientes pediátricos con sobrecarga férrica debida a transfusiones, deberá controlarse antes del tratamiento el peso corporal, la altura y el desarrollo sexual de forma regular (cada 12 meses).

La disfunción cardíaca es una complicación conocida de la sobrecarga férrica grave. Se deberá controlar la función cardíaca en pacientes con sobrecarga férrica grave durante el tratamiento a largo plazo con EXJADE.

#### Contenido de lactosa

Los comprimidos dispersables contienen lactosa

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se ha establecido la seguridad de deferasirox en combinación con otros quelantes de hierro. Por lo tanto no debe combinarse con otros tratamientos quelantes de hierro (ver sección 4.3).

#### Interacción con la comida

La biodisponibilidad de deferasirox aumentó en grado variable cuando se administró con alimentos. Por lo tanto, EXJADE comprimidos dispersables debe tomarse con el estómago vacío, al menos 30 minutos antes de comer y preferentemente a la misma hora cada día (ver secciones 4.2 y 5.2).

#### Medicamentos que pueden disminuir la exposición a EXJADE

El metabolismo de deferasirox depende de los enzimas UGT. En un estudio con voluntarios sanos, la administración concomitante de deferasirox (a dosis única de 30 mg/kg de la formulación en comprimidos dispersables) y de rifampicina, un inductor potente de UGT (a dosis repetidas de 600 mg/día) supuso una disminución en la exposición a deferasirox de un 44% (IC 90%: 37% - 51%). Por lo tanto, el uso concomitante de EXJADE con inductores potentes de UGT (p.ej. rifampicina, carbamazepina, fenitoina, fenobarbital, ritonavir) puede provocar una disminución de la eficacia de EXJADE. Debe controlarse la ferritina sérica del paciente durante y después de la combinación, y la dosis de EXJADE debe ajustarse, en caso necesario.

La colestieramina redujo de forma significativa la exposición de deferasirox en un estudio mecanístico para determinar el grado de reciclaje enterohepático (ver sección 5.2).

#### Interacción con midazolam y otros medicamentos que se metabolizan por CYP3A4

En un ensayo con voluntarios sanos, la administración concomitante de deferasirox en comprimidos dispersables y midazolam (un sustrato de CYP3A4) provocó una disminución de un 17% en la exposición a midazolam (IC 80%: 8%-26%). En el contexto clínico, este efecto puede ser más pronunciado. Por lo tanto, debe tenerse precaución cuando se combina deferasirox con sustancias que se metabolizan mediante el CYP3A4 (p.ej. ciclosporina, simvastatina, anticonceptivos hormonales, bepridilo, ergotamina).

### Interacción con repaglinida y otros medicamentos que se metabolizan por CYP2C8

En un estudio con voluntarios sanos, la administración concomitante de deferasirox como inhibidor moderado de CYP2C8 (30 mg/kg diarios de la formulación en comprimidos dispersables), con repaglinida, un sustrato del CYP2C8, administrado en una dosis única de 0,5 mg, aumentó el AUC y la  $C_{max}$  de repaglinida unas 2,3 veces (IC 90% [2,03-2,63] y 1,6 veces (IC 90% [1,42-1,84]), respectivamente. Puesto que no se ha establecido la interacción con dosis superiores a 0,5 mg para repaglinida, deberá evitarse el uso concomitante de deferasirox con repaglinida. Si se considera que la combinación es necesaria, deberá realizarse un control del nivel de glucosa en sangre y un control clínico cuidadosos (ver sección 4.4). No puede excluirse una interacción entre deferasirox y otros sustratos del CYP2C8 como paclitaxel.

### Interacción con teofilina y otros medicamentos que se metabolizan por CYP1A2

En un estudio con voluntarios sanos, la administración concomitante de deferasirox como un inhibidor del CYP1A2 (a dosis repetidas de 30 mg/kg/día de la formulación en comprimidos dispersables) y de teofilina, sustrato del CYP1A2 (dosis única de 120 mg) supuso un aumento en el AUC de teofilina de un 84% (IC 90%: 73% a 95%). La  $C_{max}$  de dosis única no se vio afectada, pero con la administración crónica se espera que haya un aumento de la  $C_{max}$  de teofilina. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de deferasirox con teofilina. Si se usan conjuntamente deferasirox y teofilina, deberá considerarse un control de la concentración de teofilina y una reducción de la dosis de teofilina. No puede excluirse una interacción entre deferasirox y otros sustratos de CYP1A2. Para sustancias metabolizadas predominantemente por el CYP1A2 y que tienen un estrecho margen terapéutico (p.ej. clozapina, tizanidina), son aplicables las mismas recomendaciones que para teofilina.

### Otra información

No se ha estudiado formalmente la administración concomitante de deferasirox y antiácidos que contengan aluminio. Aunque deferasirox tiene una afinidad menor para el aluminio que para el hierro, no se recomienda tomar los comprimidos de deferasirox con preparados antiácidos que contengan aluminio.

La administración conjunta de deferasirox con sustancias con capacidad ulcerogénica conocida, como los AINEs (incluyendo ácido acetilsalicílico a dosis altas), corticosteroides o bisfosfonatos orales, puede aumentar el riesgo de toxicidad gastrointestinal (ver sección 4.4). La administración concomitante de deferasirox con anticoagulantes también puede aumentar el riesgo de hemorragia gastrointestinal. Cuando se asocia deferasirox con estas sustancias se requiere un estricto control clínico.

La administración concomitante de deferasirox y busulfan dió lugar a un aumento de la exposición de busulfan (AUC), aunque sigue sin conocerse el mecanismo de acción. Si fuera posible, se debe realizar una evaluación de la farmacocinética (AUC, aclaramiento) de una dosis de prueba de busulfan para poder ajustar la dosis.

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Embarazo

No se dispone de datos clínicos sobre embarazos de riesgo para deferasirox. Los estudios realizados en animales han mostrado cierta toxicidad para la reproducción a dosis tóxicas para la madre (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos.

Como medida de precaución, se recomienda no administrar EXJADE durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario.

EXJADE puede disminuir la eficacia de los anticonceptivos hormonales (ver sección 4.5). Se recomienda a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos adicionales o alternativos a los hormonales cuando tomen EXJADE.

### Lactancia

En estudios con animales se observó que deferasirox fue rápida y ampliamente secretado en la leche materna. No se observó ningún efecto sobre las crías. Se desconoce si deferasirox se excreta en leche materna humana. No se recomienda la lactancia durante el tratamiento con EXJADE.

### Fertilidad

No se dispone de datos de fertilidad en humanos. En animales, no se hallaron efectos adversos sobre la fertilidad en machos o hembras (ver sección 5.3).

## **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de EXJADE sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Los pacientes que presentan mareo como reacción adversa poco frecuente deberán tener precaución cuando conduzcan o utilicen máquinas (ver sección 4.8).

## **4.8 Reacciones adversas**

### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas de forma más frecuente durante el tratamiento crónico en los estudios clínicos realizados con deferasirox en comprimidos dispersables en pacientes adultos y pediátricos incluyen alteraciones gastrointestinales (principalmente náuseas, vómitos, diarrea o dolor abdominal) y erupción cutánea. La diarrea se ha notificado más frecuentemente en pacientes pediátricos de 2 a 5 años y en pacientes de edad avanzada. Estas reacciones son dependientes de la dosis, la mayoría leves o moderadas, generalmente transitorias y la mayoría se resuelven incluso continuando el tratamiento.

Durante los estudios clínicos, en un 36% de pacientes se observaron aumentos de la creatinina sérica dosis dependientes, aunque la mayoría se mantuvo dentro del rango normal. Durante el primer año de tratamiento se ha observado una disminución del aclaramiento de creatinina medio tanto en niños como en adultos con  $\beta$ -talasemia y con sobrecarga de hierro, pero esta disminución no siguió en los siguientes años de tratamiento. Se han notificado elevación de las transaminasas hepáticas. Se recomienda seguir un programa para controlar los parámetros renales y de seguridad. Los trastornos auditivos (disminución del oído) y oculares (opacidades en el cristalino) son poco frecuentes, pero se recomienda hacer un examen anual (ver sección 4.4).

Debido al uso de EXJADE, se han notificado reacciones adversas cutáneas graves como síndrome de Steven-Johnson (SSJ), necrolisis epidérmica tóxica (NET) y reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) (ver sección 4.4).

### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se clasifican a continuación, utilizando el siguiente criterio: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 5

<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Frecuencia no conocida:	Pancitopenia <sup>1</sup> , trombocitopenia <sup>1</sup> , empeoramiento de la anemia <sup>1</sup> , neutropenia <sup>1</sup>
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
Frecuencia no conocida:	Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo reacciones anafilácticas y angioedema) <sup>1</sup>
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Frecuencia no conocida:	Acidosis metabólica <sup>1</sup>
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Poco frecuentes:	Ansiedad, alteraciones del sueño
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Frecuentes:	Cefalea
Poco frecuentes:	Mareo
<b>Trastornos oculares</b>	
Poco frecuentes:	Catarata, maculopatía
Raras:	Neuritis óptica
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>	
Poco frecuentes:	Sordera
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Poco frecuentes:	Dolor laríngeo
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Frecuentes:	Diarrea, estreñimiento, vómitos, náuseas, dolor abdominal, distensión abdominal, dispepsia
Poco frecuentes:	Hemorragia gastrointestinal, úlcera gástrica (incluyendo úlceras múltiples), úlcera duodenal, gastritis
Raras:	Esofagitis
Frecuencia no conocida:	Perforación gastrointestinal <sup>1</sup> , pancreatitis aguda <sup>1</sup>
<b>Trastornos hepato biliares</b>	
Frecuentes:	Aumento de transaminasas
Poco frecuentes:	Hepatitis, colelitiasis
Frecuencia no conocida:	Insuficiencia hepática <sup>1,2</sup>
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Frecuentes:	Erupción, prurito
Poco frecuentes:	Trastornos de la pigmentación
Raras:	Reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
Frecuencia no conocida:	Síndrome de Stevens-Johnson <sup>1</sup> , vasculitis por hipersensibilidad <sup>1</sup> , urticaria <sup>1</sup> , eritema multiforme <sup>1</sup> , alopecia <sup>1</sup> , necrólisis epidérmica tóxica (NET) <sup>1</sup>



### **Trastornos renales y urinarios**

Muy frecuentes:	Aumento de creatinina sérica
Frecuentes:	Proteinuria
Poco frecuentes:	Trastorno tubular renal <sup>2</sup> (síndrome de Fanconi adquirido), glucosuria
Frecuencia no conocida:	Insuficiencia renal aguda <sup>1,2</sup> , nefritis tubulointersticial <sup>1</sup> , nefrolitiasis <sup>1</sup> , necrosis tubular renal <sup>1</sup>

### **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**

Poco frecuentes:	Pirexia, edema, fatiga
------------------	------------------------

<sup>1</sup> Reacciones adversas notificadas durante la experiencia pos-comercialización. Proviene de informes espontáneos para los cuales no siempre es posible establecer de forma fiable la frecuencia o la relación causal con la exposición al fármaco.

<sup>2</sup> Se han notificado formas graves asociadas a alteraciones en la consciencia en el contexto de una encefalopatía hiperamoniémica

### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

En un 2% de pacientes se notificaron cálculos y alteraciones biliares relacionadas. En un 2% de los pacientes se notificaron elevaciones de las transaminasas hepáticas como una reacción adversa. Las elevaciones de transaminasas por encima de 10 veces el límite superior del intervalo normal, indicativas de hepatitis, fueron poco frecuentes (0,3%). Durante la experiencia pos-comercialización, se han notificado casos de insuficiencia hepática con deferasirox en comprimidos dispersables, algunas veces con desenlace fatal, principalmente en pacientes con cirrosis hepática previa (ver sección 4.4). Tras la comercialización, se han notificado casos de acidosis metabólica. La mayoría de estos pacientes tenían insuficiencia renal, tubulopatía renal (síndrome de Fanconi) o diarrea, o enfermedades en las cuales el desequilibrio ácido-base es una complicación conocida (ver sección 4.4). Se han observado casos graves de pancreatitis aguda sin que hubiese ninguna enfermedad biliar subyacente. Al igual que con otros tratamientos quelantes de hierro, se han observado con poca frecuencia pérdidas de audición a altas frecuencias, y opacidades del cristalino (cataratas tempranas) en pacientes tratados con deferasirox (ver sección 4.4).

### Aclaramiento de la creatinina en la sobrecarga férrica transfusional

En un meta-análisis retrospectivo de 2.102 pacientes adultos y pediátricos con beta talasemia con sobrecarga férrica transfusional tratados con deferasirox en comprimidos dispersables en dos ensayos clínicos aleatorizados y en cuatro estudios abiertos de hasta cinco años de duración, se observó una disminución media del aclaramiento de creatinina del 13,2% en pacientes adultos (IC 95%: -14,4% a -12,1%; n=935) y del 9,9% (IC 95%: -11,1% a -8,6%; n=1.142) en niños durante el primer año de tratamiento. Se realizó un seguimiento durante cinco años en 250 pacientes y no se observó un descenso posterior de la media de los niveles de aclaramiento de creatinina.

### Estudios clínicos en pacientes con síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones

Las reacciones adversas relacionadas con el medicamento observadas de forma más frecuente en un estudio de 1 año en pacientes con síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones y con sobrecarga de hierro (comprimidos dispersables a dosis de 10 mg/kg/día) fueron diarrea (9,1%), prurito (9,1%) y náuseas (7,3%). Se notificaron valores alterados de creatinina sérica y de aclaramiento de creatinina en el 5,5% y 1,8% de los pacientes, respectivamente. Las elevaciones en los valores de las transaminasas hepáticas, dos veces mayor al valor inicial y 5 veces al límite superior normal, se notificaron en el 1,8% de los pacientes.

### Población pediátrica

En pacientes pediátricos tratados con deferasirox en dos ensayos clínicos durante un máximo de 5 años, no se vio afectado el crecimiento y el desarrollo sexual (ver sección 4.4).

Se ha notificado diarrea, con más frecuencia, en pacientes pediátricos de 2 a 5 años que en pacientes mayores.

Se ha notificado tubulopatía renal principalmente en niños y adolescentes con beta talasemia tratados con deferasirox. En los informes pos-comercialización, han aparecido una alta proporción de casos de acidosis metabólica en niños en el contexto de síndrome de Falconi.

Se ha notificado pancreatitis aguda, fundamentalmente en niños y adolescentes.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

### **4.9 Sobredosis**

Se han notificado casos de sobredosis (2-3 veces la dosis prescrita durante varias semanas). En un caso, tuvo como consecuencia una hepatitis subclínica que se resolvió después de la interrupción de la dosis. Dosis únicas de 80 mg/kg de deferasirox en comprimidos dispersables en pacientes talasémicos con sobrecarga férrica causaron náuseas y diarrea leves.

Signos agudos de sobredosis pueden incluir náuseas, vómitos, cefalea y diarrea. La sobredosis se puede tratar mediante inducción de la emesis o lavado gástrico y con un tratamiento sintomático.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Agentes quelantes del hierro, código ATC: V03AC03

#### Mecanismo de acción

Deferasirox es un quelante activo por vía oral con una gran selectividad por el hierro (III). Es un ligando tridentado que se une al hierro con una alta afinidad, en una proporción de 2:1. El deferasirox promueve la excreción de hierro, principalmente por las heces. El deferasirox presenta una baja afinidad por el zinc y el cobre, y no produce niveles constantes bajos en suero de estos metales.

#### Efectos farmacodinámicos

En un estudio metabólico de equilibrio férrico en pacientes talasémicos adultos con sobrecarga férrica, la administración de dosis diarias de deferasirox de 10, 20 y 40 mg/kg (en comprimidos dispersables) indujo una excreción neta media de 0,119, 0,329 y 0,445 mg Fe/kg peso corporal/día, respectivamente.

#### Eficacia clínica y seguridad

Los ensayos clínicos de eficacia de deferasirox se han realizado con los comprimidos dispersables.

Se ha investigado deferasirox en 411 adultos (edad  $\geq 16$  años) y 292 pacientes pediátricos (edad 2 a  $< 16$  años) con sobrecarga férrica crónica debida a transfusiones sanguíneas. De los pacientes pediátricos, 52 tenían de 2 a 5 años. Las patologías subyacentes que requerían transfusión incluyeron beta-talasemia, anemia falciforme y otras anemias congénitas y adquiridas (síndromes mielodisplásicos, síndrome de Diamond-Blackfan, anemia aplásica y otras anemias muy raras).

El tratamiento diario a dosis de 20 y 30 mg/kg con los comprimidos dispersables de deferasirox durante un año en pacientes adultos y pediátricos con beta-talasemia que recibían transfusiones frecuentes, dio lugar a reducciones en los indicadores del hierro corporal total; se redujo la concentración hepática de hierro en unos -0,4 y -8,9 mg de Fe/g de hígado (peso en seco de la biopsia (ps)) como promedio, respectivamente, y la ferritina sérica se redujo en unos -36 y -926 microgramos/l en promedio, respectivamente. A estas mismas dosis las proporciones de

excreción /ingesta de hierro fueron de 1,02 (que indica un balance neto de hierro) y de 1,67 (que indica eliminación neta de hierro), respectivamente. Deferasirox indujo respuestas similares en pacientes con sobrecarga férrica afectados por otras anemias. Dosis diarias de 10 mg/kg (en comprimidos dispersables) durante un año podrían mantener los niveles de hierro hepático y ferritina sérica e inducir un balance neto de hierro en pacientes que reciben transfusiones de forma no frecuente o transfusiones de intercambio. El control mensual de la ferritina sérica reflejó los cambios en la concentración de hierro hepático, lo cual indica que la ferritina sérica puede utilizarse para monitorizar la respuesta al tratamiento. Datos clínicos limitados (29 pacientes con función cardiaca basal normal), que utilizan IRM indican que el tratamiento con deferasirox a 10-30 mg/kg/día (en comprimidos dispersables) durante 1 año puede reducir también los niveles de hierro en el corazón (en promedio, IRM T2\* aumentó de 18,3 a 23,0 milisegundos).

El análisis principal del estudio comparativo pivotal en 586 pacientes con beta-talasemia y sobrecarga férrica por transfusiones no demostró la no inferioridad de deferasirox comprimidos dispersables respecto a deferoxamina en el análisis de la población total de pacientes. A partir de un análisis post-hoc de este estudio se observó que en el subgrupo de pacientes con concentración de hierro hepático  $\geq 7$  mg Fe/g ps tratados con deferasirox comprimidos dispersables (20 y 30 mg/kg) o deferoxamina (35 a  $\geq 50$  mg/kg), se alcanzó el criterio de no inferioridad. Sin embargo, en pacientes con concentración de hierro hepático  $< 7$  mg Fe/g ps tratados con deferasirox comprimidos dispersables (5 y 10 mg/kg) o deferoxamina (20 a 35 mg/kg) no se estableció la no inferioridad debido al desequilibrio en la dosificación de los dos quelantes. Este desequilibrio se produjo porque a los pacientes en tratamiento con deferoxamina se les permitió mantenerse en su dosis pre-estudio incluso si ésta era mayor a la dosis especificada en el protocolo. 56 pacientes por debajo de 6 años participaron en este estudio pivotal, 28 de los cuales recibieron deferasirox comprimidos dispersables.

A partir de los estudios preclínicos y clínicos se observó que deferasirox comprimidos dispersables podría ser tan activo como deferoxamina cuando se utilizaba en una proporción de dosis de 2:1 (es decir, una dosis de deferasirox comprimidos dispersables que sea numéricamente la mitad de la dosis de deferoxamina). Sin embargo, esta recomendación de dosis no fue evaluada prospectivamente en los estudios clínicos.

Además, en pacientes con una concentración de hierro hepático  $\geq 7$  mg Fe/g ps con varias anemias raras o anemia falciforme, deferasirox comprimidos dispersables administrado a dosis de hasta 20 y 30 mg/kg produjo un descenso en la concentración hepática de hierro y ferritina sérica comparable a la obtenida en pacientes con beta-talasemia.

En un estudio observacional de 5 años en el cual 267 niños, de entre 2 a  $< 6$  años de edad (en el momento del reclutamiento) con hemosiderosis transfusional recibieron deferasirox, no se observaron diferencias clínicamente significativas en el perfil de seguridad y tolerabilidad de Exjade en pacientes pediátricos de entre 2 a  $< 6$  años de edad comparado con la población adulta o pacientes pediátricos más mayores, incluido aumento de creatinina  $> 33\%$  y por encima del límite superior normal  $\geq 2$  ocasiones consecutivas (3,1%), y la elevación de alanina aminotransferasa (ALT) en más de 5 veces el límite superior normal (4,3%). Se han notificado casos aislados de aumento de ALT y de aspartato aminotransferasa, del 20,0% y del 8,3%, respectivamente, de 145 pacientes que finalizaron el estudio.

En un estudio para evaluar la seguridad de deferasirox en comprimidos recubiertos con película y en comprimidos dispersables se trataron a 173 pacientes adultos y pediátricos con talasemia dependiente de transfusiones o síndrome mielodisplásico durante 24 semanas. Se observó un perfil de seguridad comparable entre los comprimidos recubiertos con película y los comprimidos dispersables.

En pacientes con síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones y sobrecarga férrica, se evaluó el tratamiento con deferasirox comprimidos dispersables en un ensayo controlado con placebo, doble ciego, aleatorizado, de 1 año de duración. El estudio comparó la eficacia de dos pautas diferentes de deferasirox comprimidos dispersables (dosis iniciales de 5 y 10 mg/kg/día, 55 pacientes en cada brazo) y el correspondiente placebo (56 pacientes). El estudio incluyó 145 pacientes adultos y 21 pacientes pediátricos. El parámetro de eficacia primaria fue el cambio en la concentración de

hierro hepática (CHH) entre el valor basal y el valor después de 12 meses de tratamiento. Uno de los parámetros de eficacia secundarios fue el cambio en el valor de ferritina sérica basal y el cuarto trimestre. A la dosis inicial de 10 mg/kg/día, deferasirox comprimidos dispersables supuso reducciones en los indicadores de hierro corporal total. En promedio, la concentración de hierro hepático disminuyó 3,80 mg Fe/g ps en pacientes tratados con deferasirox comprimidos dispersables (dosis inicial 10 mg/kg/día) y aumentó 0,38 mg Fe/g ps en pacientes tratados con placebo ( $p < 0,001$ ). En promedio, la ferritina sérica disminuyó 222,0  $\mu\text{g/l}$  en pacientes tratados con deferasirox comprimidos dispersables (dosis inicial de 10 mg/kg/día) y aumentó 115  $\mu\text{g/l}$  en pacientes tratados con placebo ( $p < 0,001$ ).

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

Deferasirox (en comprimidos dispersables) se absorbe después de la administración oral con un tiempo medio hasta la concentración plasmática máxima ( $t_{\text{max}}$ ) de unas 1,5 a 4 horas. La biodisponibilidad absoluta (AUC) de deferasirox (en comprimidos dispersables) es de un 70% respecto a la dosis intravenosa. La exposición total (AUC) fue de aproximadamente el doble cuando se tomó con un desayuno de alto contenido en grasa (contenido de grasa  $> 50\%$  de calorías) y de un 50% cuando se tomó con un desayuno estándar. La biodisponibilidad (AUC) de deferasirox aumentó ligeramente (aprox. 13-25%) cuando se administró 30 minutos antes de las comidas con un contenido normal o alto de grasa.

### Distribución

Deferasirox se fija en una alta proporción (99%) a las proteínas plasmáticas, casi exclusivamente a la albúmina sérica, y tiene un volumen de distribución pequeño de aproximadamente 14 litros en adultos.

### Biotransformación

La principal vía de metabolización del deferasirox es la glucuronidación, con una posterior excreción biliar. Es probable que se produzca una desconjugación de los glucuronidatos en el intestino y su posterior reabsorción (ciclo enterohepático): en un estudio en voluntarios sanos, la administración de colestiramina después de una dosis única de deferasirox supuso una disminución de un 45% en la exposición a deferasirox (AUC).

Deferasirox se glucuronida principalmente por UGT1A1 y en menor medida por UGT1A3. El metabolismo de deferasirox catalizado por CYP450 (oxidativo) parece ser menor en humanos (un 8%). No se ha observado una inhibición del metabolismo de deferasirox por la hidroxiurea *in vitro*.

### Eliminación

Deferasirox y sus metabolitos se excretan principalmente por las heces (84% de la dosis). La excreción renal de deferasirox y sus metabolitos es mínima (8% de la dosis). La vida media de eliminación ( $t_{1/2}$ ) varió de 8 a 16 horas. Los transportadores MRP2 y MXR (BCRP) están implicados en la excreción biliar de deferasirox.

### Linealidad/No linealidad

La  $C_{\text{max}}$  y el  $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$  de deferasirox aumentan de forma directamente proporcional a la dosis en el estado estacionario. Tras la administración repetida, la exposición aumenta con un factor de acumulación de 1,3 a 2,3.

### Características en pacientes

#### *Pacientes pediátricos*

La exposición global a deferasirox en adolescentes (12 a  $\leq 17$  años) y en niños (2 a  $< 12$  años) después de dosis únicas y múltiples fue menor que en pacientes adultos. En niños menores de 6 años, la exposición fue un 50% inferior a la observada en adultos. Dado que el ajuste individual de dosis se realiza en función de la respuesta del paciente, no se espera que esto tenga consecuencias clínicas.

### *Sexo*

Las mujeres tienen un aclaramiento aparente moderadamente menor (un 17,5%) para deferasirox comparado al de los hombres. Dado que el ajuste individual de dosis se realiza en función de la respuesta, no se espera que esto tenga consecuencias clínicas.

### *Pacientes de edad avanzada*

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

### *Insuficiencia renal o hepática*

No se ha estudiado la farmacocinética de deferasirox en pacientes con alternación renal. Los niveles de transaminasas hepáticas de hasta 5 veces superiores al límite superior del intervalo normal no mostraron ninguna influencia en la farmacocinética de deferasirox.

En un ensayo clínico en que se utilizaron dosis únicas de 20 mg/kg de deferasirox comprimidos dispersables, la exposición media aumentó un 16% en sujetos con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) y un 76% en sujetos con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh) en comparación con sujetos con función hepática normal. En individuos con insuficiencia hepática leve o moderada la  $C_{max}$  media de deferasirox aumentó en un 22%. La exposición aumento en 2,8 veces en un individuo con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) (ver secciones 4.2 y 4.4).

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad o potencial carcinogénico. Los principales hallazgos fueron la toxicidad renal y la opacidad del cristalino (cataratas). Se observaron hallazgos similares en animales recién nacidos y animales jóvenes. La toxicidad renal se considera ocasionada principalmente por la supresión de hierro en animales que no fueron previamente sobrecargados con hierro.

Los ensayos de genotoxicidad *in vitro* fueron negativos (Ensayo de Ames, ensayo de aberración cromosómica) mientras que en ratas no sobrecargadas con hierro a dosis letales, Deferasirox causó la formación de micronúcleos en la médula ósea *in vivo*, pero no en el hígado. En ratas precargadas con hierro no se observó ninguno de estos efectos. Deferasirox no fue carcinogénico cuando se administró a ratas en un estudio de 2 años y a ratones transgénicos p53<sup>+/-</sup> heterocigóticos en un estudio de 6 meses.

El potencial para toxicidad de la reproducción se evaluó en ratas y conejos. Deferasirox no fue teratogénico, pero causó un aumento en la frecuencia de variaciones esqueléticas y en el nacimiento de crías muertas en ratas tratadas con altas dosis. Estas dosis fueron gravemente tóxicas para la madre sin sobrecarga de hierro. Deferasirox no causó otros efectos sobre la fertilidad o la reproducción.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Lactosa monohidrato  
Crospovidona tipo A  
Celulosa microcristalina  
Povidona  
Laurilsulfato de sodio  
Sílice coloidal anhidra  
Estearato de magnesio

## **6.2 Incompatibilidades**

No se recomienda la dispersión en bebidas carbonatadas o en leche, debido a la formación de espuma y a una dispersión lenta, respectivamente.

## **6.3 Periodo de validez**

3 años

## **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

## **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Blister de PVC/PE/PVDC/Aluminio.

### EXJADE 125 mg comprimidos dispersables

Envases que contienen 28, 84 ó 252 comprimidos dispersables.

### EXJADE 250 mg comprimidos dispersables

Envases que contienen 28, 84 ó 252 comprimidos dispersables.

### EXJADE 500 mg comprimidos dispersables

Envases que contienen 28, 84 ó 252 comprimidos dispersables y envases múltiples que contienen 294 comprimidos dispersables (3 envases de 98).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

Ninguna especial.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlanda

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

### EXJADE 125 mg comprimidos dispersables

EU/1/06/356/001

EU/1/06/356/002

EU/1/06/356/007

### EXJADE 250 mg comprimidos dispersables

EU/1/06/356/003

EU/1/06/356/004

EU/1/06/356/008

### EXJADE 500 mg comprimidos dispersables

EU/1/06/356/005

EU/1/06/356/006

EU/1/06/356/009

EU/1/06/356/010

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 28 de agosto de 2006

Fecha de la última renovación: 18 de abril de 2016

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

EXJADE 90 mg comprimidos recubiertos con película  
EXJADE 180 mg comprimidos recubiertos con película  
EXJADE 360 mg comprimidos recubiertos con película

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

EXJADE 90 mg comprimidos recubiertos con película  
Cada comprimido recubierto con película contiene 90 mg de deferasirox.

EXJADE 180 mg comprimidos recubiertos con película  
Cada comprimido recubierto con película contiene 180 mg de deferasirox.

EXJADE 360 mg comprimidos recubiertos con película  
Cada comprimido recubierto con película contiene 360 mg de deferasirox.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película

EXJADE 90 mg comprimidos recubiertos con película  
Comprimidos recubiertos con película de color azul claro, ovalados, biconvexos, con bordes biselados e impresiones (NVR en una cara y 90 en la otra). Dimensiones aproximadas del comprimido 10,7 mm x 4,2 mm.

EXJADE 180 mg comprimidos recubiertos con película  
Comprimidos recubiertos con película de color azul, ovalados, biconvexos, con bordes biselados e impresiones (NVR en una cara y 180 en la otra). Dimensiones aproximadas del comprimido 14 mm x 5,5 mm.

EXJADE 360 mg comprimidos recubiertos con película  
Comprimidos recubiertos con película de color azul oscuro, ovalados, biconvexos, con bordes biselados e impresiones (NVR en una cara y 360 en la otra). Dimensiones aproximadas del comprimido 17 mm x 6,7 mm.



## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

EXJADE está indicado para el tratamiento de la sobrecarga férrica crónica debida a transfusiones sanguíneas frecuentes ( $\geq 7$  ml/kg/mes de concentrado de hematíes) en pacientes con beta talasemia mayor, de edad igual o superior a 6 años.

EXJADE también está indicado para el tratamiento de la sobrecarga férrica crónica debida a transfusiones sanguíneas cuando el tratamiento con deferoxamina esté contraindicado o no sea adecuado en los siguientes grupos de pacientes:

- en pacientes pediátricos con beta talasemia mayor con sobrecarga férrica debida a transfusiones sanguíneas frecuentes ( $\geq 7$  ml/kg/mes de concentrado de hematíes) de 2 a 5 años,
- en adultos y pacientes pediátricos con beta talasemia mayor con sobrecarga férrica debida a transfusiones sanguíneas poco frecuentes ( $< 7$  ml/kg/mes de concentrado de hematíes) de edad igual o superior a 2 años,
- en adultos y pacientes pediátricos con otras anemias de edad igual o superior a 2 años.

EXJADE también está indicado para el tratamiento de la sobrecarga férrica crónica que requiere tratamiento quelante cuando el tratamiento con deferoxamina está contraindicado o no es adecuado en pacientes con síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones de edad igual o superior a 10 años.

### 4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con EXJADE debe iniciarse y mantenerse por médicos con experiencia en el tratamiento de la sobrecarga férrica crónica.

#### Posología

##### *Sobrecarga férrica transfusional*

Se recomienda iniciar el tratamiento después de la transfusión de aproximadamente 20 unidades (unos 100 ml/kg) de concentrado de hematíes (CH) o cuando exista evidencia de sobrecarga férrica crónica a partir de la monitorización clínica (p.ej.: ferritina sérica  $> 1.000$  microgramos/l). Las dosis (en mg/kg) deben ser calculadas y redondeadas al tamaño del comprimido entero más próximo.

Los objetivos de la terapia quelante del hierro son eliminar la cantidad de hierro administrada en las transfusiones y, en caso necesario, reducir la carga de hierro existente.

EXJADE comprimidos recubiertos con película muestra una mayor biodisponibilidad que los comprimidos dispersables de EXJADE (ver sección 5.2). En el caso que se cambiara de comprimidos dispersables a comprimidos recubiertos con película, la dosis de los comprimidos recubiertos con película sería un 30% más baja que la dosis de los comprimidos dispersables, redondeando a la dosis del comprimido más próximo.

En la siguiente tabla se muestran las dosis recomendadas para las diferentes formulaciones:

**Tabla 1** Dosis recomendada para la sobrecarga de hierro transfusional

	<b>Comprimidos recubiertos/granulado</b>	<b>Comprimidos dispersables</b>	<b>Transfusiones</b>	<b>Ferritina sérica</b>
<b>Dosis inicial</b>	<b>14 mg/kg/día</b>	<b>20 mg/kg/día</b>	Tras 20 unidades (unos 100 ml/kg) de CH	>1.000 µg/l
<b>Dosis inicial alternativa</b>	21 mg/kg/día	30 mg/kg/día	>14 ml/kg/mes de CH (aprox. >4 unidades/mes para un adulto)	
	7 mg/kg/día	10 mg/kg/día	<7 ml/kg/mes de CH (aprox. <2 unidades/mes para un adulto)	
Para pacientes controlados con deferoxamina	Una tercera parte de la dosis de deferoxamina	La mitad de la dosis de deferoxamina		
<b>Control</b>				<b>Mensual</b>
<b>Rango objetivo</b>				<b>500-1.000 µg/l</b>
<b>Ajuste de dosis</b> (cada 3-6 meses)	<b>Aumenta</b>			>2.500 µg/l
	3,5 - 7 mg/kg/día	5-10 mg/kg/día		
	Hasta 28 mg/kg/día	Hasta 40 mg/kg/día		
	<b>Disminuye</b>			<2.500 µg/l
	3,5 - 7 mg/kg/día	5-10 mg/kg/día		
	En pacientes tratados con dosis >21 mg/kg/día	En pacientes tratados con dosis >30 mg/kg/día		
	- Cuando se alcanza el objetivo			500-1.000 µg/l
<b>Dosis máxima</b>	<b>28 mg/kg/día</b>	<b>40 mg/kg/día</b>		
<b>Considerar interrupción</b>				<b>&lt;500 µg/l</b>

#### *Dosis inicial*

La dosis diaria inicial recomendada de EXJADE comprimidos recubiertos con película es de 14 mg/kg de peso corporal.

Se puede considerar una dosis diaria inicial de 21 mg/kg en aquellos pacientes que necesiten una reducción de los niveles de hierro corporal elevados y que estén recibiendo más de 14 ml/kg/mes de concentrado de hematíes (aproximadamente >4 unidades/mes para un adulto).

Se puede considerar una dosis diaria inicial de 7 mg/kg en pacientes que no necesiten una reducción de los niveles de hierro corporal y que estén recibiendo menos de 7 ml/kg/mes de concentrado de hematíes (aproximadamente <2 unidades/mes para un adulto). Deberá controlarse la respuesta del paciente y considerar la necesidad de un aumento de dosis si no se obtiene la eficacia suficiente (ver sección 5.1).

Para los pacientes que estén bien controlados en tratamiento con deferoxamina, puede considerarse una dosis inicial de EXJADE comprimidos recubiertos con película que sea numéricamente un tercio 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 14 mg/kg/día de EXJADE comprimidos recubiertos con película). Cuando esto suponga una dosis diaria inferior a 14 mg/kg de peso corporal, deberá controlarse la respuesta del paciente y considerar la necesidad de un aumento de dosis si no se obtiene la eficacia suficiente (ver sección 5.1).

#### *Ajuste de dosis*

Se recomienda controlar mensualmente la ferritina sérica y, si es necesario, ajustar la dosis de EXJADE, cada 3 ó 6 meses, en base a la tendencia mostrada por la ferritina sérica. Los ajustes de dosis pueden realizarse por pasos de 3,5 a 7 mg/kg y se deben adaptar a la respuesta individual del paciente y a los objetivos terapéuticos (mantenimiento o reducción de la carga de hierro). En pacientes no controlados adecuadamente con dosis de 21 mg/kg (p.ej. niveles de ferritina sérica persistentemente superiores a 2.500 µg/l y que no muestran una tendencia a disminuir con el tiempo), pueden considerarse dosis de hasta 28 mg/kg. Actualmente se dispone de datos limitados de eficacia y seguridad a largo plazo de estudios clínicos realizados con el uso de EXJADE comprimidos dispersables a dosis superiores a 30 mg/kg (264 pacientes con un promedio de seguimiento de 1 año después de escalar la dosis). Si con dosis de hasta 21 mg/kg sólo se consigue un control muy pobre de la hemosiderosis, un mayor aumento de dosis (hasta un máximo de 28 mg/kg) puede que no consiga un control satisfactorio, y pueden considerarse otras opciones terapéuticas alternativas. Si no se consigue un control satisfactorio a dosis superiores a 21 mg/kg, no debe mantenerse el tratamiento a estas dosis y deben considerarse tratamientos alternativos, siempre que sea posible. No se recomiendan dosis superiores a 28 mg/kg pues existe sólo experiencia limitada con dosis superiores (ver sección 5.1).

En pacientes tratados con dosis superiores a 21 mg/kg, deben considerarse reducciones de dosis en pasos de 3,5 a 7 mg/kg cuando se consigue el control (p.ej. niveles de ferritina sérica persistentemente inferiores a 2.500 µg/l y mostrando una tendencia a disminuir con el tiempo). En pacientes con niveles de ferritina sérica que ha alcanzado el objetivo (normalmente entre 500 y 1.000 µg/l), deben considerarse reducciones de dosis en pasos de 3,5 a 7 mg/kg para mantener los niveles de ferritina dentro del rango objetivo. Si la ferritina sérica disminuye de forma mantenida por debajo de 500 microgramos/l, debe considerarse la interrupción del tratamiento (ver sección 4.4).

#### *Síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones*

El tratamiento quelante sólo se debe iniciar cuando existe evidencia de sobrecarga férrica (concentración de hierro hepático [CHH]  $\geq 5$  mg Fe/g peso seco [ps] o ferritina sérica de forma mantenida  $>800$  µg/l). El método preferido para la determinación de la sobrecarga férrica es la CHH y debe utilizarse siempre que sea posible. Se debe tener precaución durante el tratamiento quelante para minimizar el riesgo de sobrequelación en todos los pacientes.

EXJADE comprimidos recubiertos con película muestra una mayor biodisponibilidad que los comprimidos dispersables de EXJADE (ver sección 5.2). En el caso que se cambiara de comprimidos dispersables a comprimidos recubiertos con película, la dosis de los comprimidos recubiertos con película sería un 30% más baja que la de los comprimidos dispersables, redondeando a la dosis del comprimido más próximo.

En la siguiente tabla se muestran las dosis recomendadas para las diferentes formulaciones:

**Tabla 2** Dosis recomendada para síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones

	<b>Comprimidos recubiertos/granulado</b>	<b>Comprimidos dispersables</b>	<b>Concentración de hierro en hígado (CHH)*</b>	<b>Ferritina sérica</b>
<b>Dosis inicial</b>	<b>7 mg/kg/día</b>	<b>10 mg/kg/día</b>	$\geq 5$ mg Fe/g dw	o $>800$ $\mu\text{g/l}$
<b>Control</b>				<b>Mensual</b>
<b>Ajuste de dosis</b> (cada 3 6 meses)	<b>Aumenta</b>		$\geq 7$ mg Fe/g dw	o $>2.000$ $\mu\text{g/l}$
	3,5 - 7 mg/kg/día	5-10 mg/kg/día	$<7$ mg Fe/g dw	o $\leq 2.000$ $\mu\text{g/l}$
	<b>Disminuye</b>			
	3,5 - 7 mg/kg/día	5-10 mg/kg/día		
<b>Dosis máxima</b>	<b>14 mg/kg/día</b>	<b>20 mg/kg/día</b>		
	<b>7 mg/kg/día</b>	<b>10 mg/kg/día</b>		
	Para adultos		No evaluado	y $\leq 2.000$ $\mu\text{g/l}$
	Para pacientes pediátricos			
<b>Interrupción</b>			<b><math>&lt;3</math> mg Fe/g dw</b>	o <b><math>&lt;300</math> <math>\mu\text{g/l}</math></b>
<b>Retratamiento</b>			<b>No recomendado</b>	

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

#### *Dosis inicial*

La dosis diaria inicial recomendada de EXJADE comprimidos recubiertos con película en pacientes con síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones es 7 mg/kg de peso corporal.

#### *Ajuste de dosis*

Se recomienda controlar mensualmente la ferritina sérica. Después de cada 3 a 6 meses de tratamiento, se debe considerar un aumento de dosis en incrementos de 3,5 a 7 mg/kg si la CHH del paciente es  $\geq 7$  mg Fe/g ps, o si la ferritina sérica es  $>2.000$   $\mu\text{g/l}$  de forma mantenida y no muestra una tendencia a disminuir, y el paciente tolera bien el medicamento. No se recomiendan dosis por encima de 14 mg/kg porque no existe experiencia con dosis superiores a este nivel en pacientes con síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones.

En los pacientes en los que no se evalúa la CHH y la ferritina sérica es  $\leq 2.000$   $\mu\text{g/l}$ , la dosis no debe superar los 7 mg/kg.

Para pacientes en los que se aumentó la dosis a  $>7$  mg/kg, se recomienda una reducción de dosis a 7 mg/kg o inferior cuando la CHH es  $<7$  mg Fe/g ps o la ferritina sérica es  $\leq 2.000$   $\mu\text{g/l}$ .

#### *Interrupción del tratamiento*

Una vez que se alcanza un nivel de hierro corporal satisfactorio (CHH  $<3$  mg Fe/g ps o ferritina sérica  $<300$   $\mu\text{g/l}$ ), se deberá interrumpir el tratamiento. No existen datos disponibles sobre el retratamiento de pacientes que reacumulan hierro después de haber alcanzado un nivel satisfactorio de hierro corporal y por lo tanto no se puede recomendar el retratamiento.

#### *Poblaciones especiales*

##### *Pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$ años de edad)*

Las recomendaciones posológicas para los pacientes de edad avanzada son las mismas que se han descrito anteriormente. En estudios clínicos, los pacientes de edad avanzada experimentaron una mayor frecuencia de reacciones adversas que los pacientes jóvenes (en particular, diarrea) y debe controlarse estrechamente la aparición de reacciones adversas que puedan requerir un ajuste de dosis.

### *Población pediátrica*

#### Sobrecarga férrica transfusional:

Las recomendaciones posológicas para los pacientes pediátricos de 2 a 17 años de edad con sobrecarga férrica transfusional son las mismas que para los pacientes adultos. Al calcular la dosis deben tenerse en cuenta los cambios de peso de los pacientes pediátricos con el paso del tiempo.

En niños con sobrecarga férrica transfusional de 2 a 5 años, la exposición es menor que en adultos (ver sección 5.2). Por lo tanto, este grupo de edad puede necesitar dosis superiores a las de los adultos. Sin embargo, la dosis inicial debe ser la misma que en adultos, y continuarse con una titulación individual.

#### Síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones:

En pacientes pediátricos con síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones, la dosis no debe superar a 7 mg/kg. En estos pacientes, es necesaria una monitorización más estrecha de la CHH y la ferritina sérica a fin de evitar una sobrequelación: además de las valoraciones de ferritina sérica mensuales, se debe monitorizar la CHH cada tres meses cuando la ferritina sérica es  $\leq 800$   $\mu\text{g/l}$ .

#### Niños desde el nacimiento hasta los 23 meses de edad:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de EXJADE en niños desde el nacimiento hasta los 23 meses de edad. No se dispone de datos.

### *Pacientes con insuficiencia renal*

EXJADE no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal y está contraindicado su uso en pacientes con un aclaramiento de creatinina estimado inferior a 60 ml/min (ver secciones 4.3 y 4.4).

### *Pacientes con insuficiencia hepática*

No se recomienda la administración de EXJADE en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh). En pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B Child-Pugh), la dosis debe reducirse considerablemente seguido de un incremento progresivo hasta un límite de 50% (ver secciones 4.4 y 5.2), y EXJADE debe utilizarse con precaución en estos pacientes. Debe controlarse la función hepática en todos los pacientes antes del tratamiento, cada 2 semanas durante el primer mes y posteriormente cada mes (ver sección 4.4).

### Forma de administración

Por vía oral.

Los comprimidos recubiertos con película se deben tragar enteros con un poco de agua. Los pacientes con dificultad para tragar comprimidos pueden aplastar los comprimidos recubiertos con película y tomarse el polvo junto con un alimento blando, como yogur o compota de manzana (puré de manzana). Se debe consumir inmediatamente toda la dosis, sin guardar nada para más tarde.

Los comprimidos recubiertos con película se deben tomar una vez al día con el estómago vacío o con un alimento ligero, preferentemente a la misma hora cada día (ver las secciones 4.5 y 5.2).

## **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Combinación con otros tratamientos quelantes de hierro ya que no se ha establecido la seguridad de estas combinaciones (ver sección 4.5).

Pacientes con aclaramiento de creatinina estimado inferior a 60 ml/min.

#### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

##### Función renal

Deferasirox se ha estudiado sólo en pacientes con niveles basales de creatinina sérica dentro del intervalo normal apropiado para la edad.

Durante los estudios clínicos, se han observado incrementos de la creatinina sérica de >33% en  $\geq 2$  ocasiones consecutivas, algunas veces por encima del límite superior del intervalo normal, en un 36% de pacientes. Estos fueron dependientes de la dosis. Alrededor de dos tercios de los pacientes que presentaron aumento de la creatinina sérica regresaron por debajo del nivel del 33% sin ajuste de dosis. En el tercio restante el aumento de creatinina sérica no siempre respondió a una reducción o interrupción de la dosis. En algunos casos se ha observado solo una estabilización de los valores de creatinina sérica tras la reducción de la dosis. Se han notificado casos de insuficiencia renal aguda después de la comercialización de deferasirox (ver sección 4.8). En algunos casos pos-autorización, el deterioro de la función renal ha conducido a insuficiencia renal, necesitando diálisis temporal o permanentemente.

Las causas de estos aumentos de creatinina sérica no han sido aclaradas. Por lo tanto, se deberá prestar especial atención al control de la creatinina sérica en pacientes que están recibiendo tratamiento concomitante con medicamentos depresores de la función renal y en pacientes que están recibiendo dosis altas de deferasirox y/o bajas tasas de transfusión (<7 ml/kg/mes de concentrado de hematíes o <2 unidades/mes para un adulto). Aunque en los estudios clínicos no se ha observado un aumento de las reacciones adversas renales después del escalado de dosis de EXJADE comprimidos dispersables por encima de 30 mg/kg, no puede excluirse un aumento de riesgo de reacciones adversas renales con dosis superiores a 21 mg/kg del comprimido recubierto con película.

Se recomienda realizar una determinación de la creatinina sérica por duplicado antes de iniciar el tratamiento. **La creatinina sérica, el aclaramiento de creatinina** (estimado con la fórmula Cockcroft-Gault o MDRD en adultos y con la fórmula Schwartz en niños) y/o los niveles de cistatina C plasmáticos **deberán controlarse antes del tratamiento, cada semana durante el primer mes después del inicio o de una modificación del tratamiento con EXJADE (incluido el cambio de formulación), y posteriormente cada mes.** Los pacientes con insuficiencia renal preexistente y los que estén recibiendo tratamiento con fármacos depresores de la función renal pueden presentar un mayor riesgo de complicaciones. En pacientes que presenten diarrea o vómitos se debe prestar especial atención en mantener una hidratación adecuada.

Tras la comercialización, se han notificado casos de acidosis metabólica durante el tratamiento con deferasirox. La mayoría de estos pacientes tenían insuficiencia renal, tubulopatía renal (síndrome de Fanconi) o diarrea, o enfermedades en las cuales el desequilibrio ácido-base es una complicación conocida. El equilibrio ácido-base se debe monitorizar según esté indicado clínicamente en estas poblaciones. La interrupción del tratamiento con EXJADE se debe considerar en pacientes que desarrollen acidosis metabólica.

Tras la comercialización, se han notificado casos de formas de tubulopatía renal grave (como el Síndrome de Fanconi) e insuficiencia renal con alteración de la consciencia asociados a una encefalopatía hiperamoniémica en pacientes tratados con deferasirox, principalmente en niños. Se recomienda que en los pacientes que desarrollen cambios inexplicables en su estado mental y que estén en tratamiento con Exjade se considere una encefalopatía hiperamoniémica y se midan los niveles de amoniaco.

**Tabla 3** Ajuste de dosis e interrupción del tratamiento para control renal

	<b>Creatinina sérica</b>		<b>Aclaramiento de creatinina</b>
<b>Antes de iniciar el tratamiento</b>	Dos veces (2x)	y	una vez (1x)
<b>Contraindicado</b>			<b>&lt;60 ml/min</b>
<b>Control</b>			
- Primer mes al inicio del tratamiento o cambio de dosis (incluido el cambio de formulación)	Semanal	y	Semanal
- Después	Mensual	y	Mensual
<b>Reducción de la dosis diaria en 7 mg/kg/día</b> (comprimidos recubiertos con película), si se observa los siguientes parámetros renales en <b>dos</b> visitas consecutivas y no se puede atribuir a otras causas			
Pacientes adultos	>33% por encima de la media del pre-tratamiento	y	Disminuye (<90 ml/min) <LIN*
Pacientes pediátricos	> LSN**para la edad	y/o	Disminuye (<90 ml/min) <LIN*
<b>Tras la reducción de dosis, interrupción de tratamiento, si</b>			
Adultos y pediátricos	Permanece >33% por encima de la media del pre-tratamiento	y/o	Disminuye (<90 ml/min) <LIN*
*LIN: límite inferior normal **LSN: límite superior normal			

Debe iniciarse el tratamiento en función de las circunstancias clínicas individuales.

También se debe considerar reducir la dosis o interrumpir el tratamiento si aparecen anomalías en los niveles de la función renal tubular y/o si está clínicamente indicado:

- Proteinuria (los ensayos se deben realizar antes del tratamiento y después, mensualmente).
- Glucosuria en pacientes no diabéticos y bajos niveles de potasio, fosfato, magnesio o uratos en suero, fosfaturia, aminocuria (controlado según necesidad)

Se ha notificado tubulopatía renal, principalmente en niños y adolescentes con beta talasemia tratados con EXJADE.

Se debe remitir a los pacientes al urólogo y se debe considerar realizar exploraciones complementarias adicionales (como biopsia renal) si, a pesar de la reducción de la dosis e interrupción del tratamiento, apareciese que:

- La creatinina sérica sigue siendo elevada y
- Continúa las anomalías en los niveles de la función renal (p.ej. proteinuria, Síndrome de Falconi)

### Función hepática

Se han observado aumentos en las pruebas de función hepática en pacientes tratados con deferasirox. Tras la comercialización, se han notificado casos de insuficiencia hepática, algunos de los cuales tuvieron un desenlace mortal. En pacientes tratados con deferasirox, en particular en niños, se pueden dar formas graves asociadas a alteraciones de la consciencia en el contexto de una encefalopatía hiperamoniémica. Se recomienda que en los pacientes que desarrollen cambios inexplicables en su estado mental y que estén en tratamiento con Exjade se considere una encefalopatía hiperamoniémica se midan los niveles de amoniaco. Se debe tener cuidado para mantener una hidratación adecuada en pacientes que experimenten acontecimientos que provoquen una pérdida de volumen (como diarrea o vómitos), en particular en niños con enfermedad aguda. La mayoría de las notificaciones de insuficiencia hepática provenían de pacientes con enfermedades significativas, incluyendo cirrosis hepática previa. Sin embargo, no se puede excluir que deferasirox tenga un papel como factor contribuyente o agravante (ver sección 4.8).

Se recomienda controlar las transaminasas séricas, bilirrubina y fosfatasa alcalina antes de iniciar el tratamiento, cada 2 semanas durante el primer mes y posteriormente cada mes. Si se observa un incremento persistente y progresivo de los niveles de transaminasas séricas no atribuible a otras causas, debe interrumpirse el tratamiento con EXJADE. Una vez aclarada la causa de las anomalías en las pruebas de función hepática o tras la normalización de los niveles, puede considerarse la reanudación del tratamiento con precaución, iniciándose a una dosis más baja y continuándose con un escalado gradual de dosis.

No se recomienda la administración de EXJADE a pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) (ver sección 5.2).



**Tabla 4** Resumen de las recomendaciones de evaluaciones de seguridad

<b>Prueba</b>	<b>Frecuencia</b>
Creatinina sérica	Por duplicado antes de iniciar el tratamiento. Semanalmente durante el primer mes del tratamiento o después de una modificación de la dosis (incluido el cambio de formulación). Mensualmente después.
Aclaramiento de creatinina y/o cistatina C plasmática	Antes del tratamiento. Semanalmente durante el primer mes de tratamiento o tras la modificación de dosis (incluido el cambio de formulación). Mensualmente después.
Proteinuria	Antes del tratamiento. Mensualmente después.
Otros marcadores de la función tubular renal (como glucosuria en no diabéticos y bajos niveles séricos de potasio, fosfato, magnesio o urato, fosfaturia, aminoaciduria)	Según sea necesario.
Transaminasas, bilirrubina y fosfatasa alcalina séricas	Antes del tratamiento. Cada 2 semanas durante el primer mes del tratamiento. Mensualmente después.
Pruebas auditivas y oftalmológicas	Antes del tratamiento. Anualmente después.
Peso corporal, altura y desarrollo sexual	Antes del tratamiento. Anualmente en pacientes pediátricos.

En pacientes con una esperanza de vida corta (p.ej. síndromes mielodisplásicos de alto riesgo), especialmente cuando las co-morbilidades pueden aumentar el riesgo de reacciones adversas, el beneficio de EXJADE podría ser limitado y puede ser inferior a los riesgos. Como consecuencia, no se recomienda el tratamiento de estos pacientes con EXJADE.

Deberá prestarse especial atención en pacientes de edad avanzada debido a una mayor frecuencia de reacciones adversas (en particular, diarrea).

Los datos en niños con talasemia no dependiente de transfusiones son muy limitados (ver sección 5.1). Como consecuencia, el tratamiento con EXJADE se debe controlar estrechamente para detectar reacciones adversas y para seguir la carga férrica en la población pediátrica. Además, antes del tratamiento con EXJADE de niños con talasemia no dependiente de transfusiones con una sobrecarga férrica importante, el médico debe tener en cuenta que actualmente se desconocen las consecuencias de la exposición a largo plazo en estos pacientes.

### Trastornos gastrointestinales

Se han notificado casos de úlceras y hemorragias en el tracto gastrointestinal superior en pacientes, incluyendo niños y adolescentes, que reciben tratamiento con deferasirox. Se han observado múltiples úlceras en algunos pacientes (ver sección 4.8). Se han notificado casos de úlceras complicadas con perforación digestiva. También, se han notificado casos de hemorragias gastrointestinales mortales, especialmente en pacientes de edad avanzada que tenían procesos malignos y/o bajos recuentos de plaquetas. Los médicos y pacientes deben prestar atención ante la aparición de signos y síntomas de úlceras y hemorragia gastrointestinal durante el tratamiento con EXJADE e iniciar rápidamente una evaluación adicional y un tratamiento si se sospecha que existe una reacción adversa gastrointestinal grave. Se debe prestar especial atención a los pacientes que estén tomando EXJADE junto con otras sustancias con potencial ulcerogénico conocido, como AINEs, corticosteroides o bisfosfonatos orales, en pacientes que estén en tratamiento con anticoagulantes y en pacientes con recuentos de plaquetas por debajo de  $50.000/\text{mm}^3$  ( $50 \times 10^9/\text{l}$ ) (ver sección 4.5).

### Alteraciones cutáneas

Durante el tratamiento con EXJADE pueden aparecer erupciones cutáneas. Las erupciones desaparecen de forma espontánea en la mayoría de los casos. Cuando sea necesario interrumpir el tratamiento, éste puede reiniciarse tras la resolución de la erupción, a una dosis más baja seguido por un escalado gradual de la dosis. En casos graves este reinicio podría combinarse con un breve periodo de administración de esteroides orales. Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves como síndrome de Steven-Johnson (SSJ), necrolisis epidérmica tóxica (NET) y reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) que podrían amenazar la vida o provocar la muerte. Si se sospecha la existencia de cualquier reacción cutánea grave, se debe interrumpir el tratamiento con EXJADE inmediatamente y no iniciarse de nuevo. En el momento en que se recete el medicamento se ha de advertir al paciente sobre los síntomas de reacciones cutáneas graves, y vigilarse de cerca.

### Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad graves (como anafilaxis y angioedema) en pacientes tratados con deferasirox, que en la mayoría de los casos se inician dentro del primer mes de tratamiento (ver sección 4.8). Si aparecen estas reacciones, debe interrumpirse el tratamiento con EXJADE y establecer las medidas médicas adecuadas. No se debe reiniciar el tratamiento con deferasirox en pacientes que hayan presentado una reacción de hipersensibilidad debido al riesgo de poder sufrir un shock anafiláctico (ver sección 4.3).

### Visión y audición

Se han notificado trastornos auditivos (disminución de la audición) y oculares (opacidades del cristalino) (ver sección 4.8). Se recomienda efectuar pruebas auditivas y oftalmológicas (incluyendo el examen del fondo del ojo) antes de iniciar el tratamiento y posteriormente a intervalos regulares (cada 12 meses). Si se observan anomalías durante el tratamiento, puede considerarse una reducción de la dosis o una interrupción del tratamiento.

### Trastornos hematológicos

Tras la comercialización, se han notificado casos de leucopenia, trombocitopenia o pancitopenia (o empeoramiento de estas citopenias) y de empeoramiento de anemia en pacientes tratados con deferasirox. La mayoría de estos pacientes tenían alteraciones hematológicas previas que habitualmente están asociadas con un fallo de la médula ósea. Sin embargo, no se puede excluir que contribuya o agrave estas alteraciones. Deberá considerarse la interrupción del tratamiento en pacientes que desarrollen una citopenia sin una causa explicable.

### Otras consideraciones

Se recomienda controlar mensualmente la ferritina sérica a fin de valorar la respuesta del paciente al tratamiento (ver sección 4.2). Si los niveles de ferritina sérica disminuyen de forma continuada por debajo de  $500 \mu\text{g/l}$  (en sobrecarga férrica transfusional) o por debajo de  $300 \mu\text{g/l}$  (en síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones), se debe considerar la interrupción del tratamiento.

Los resultados de las pruebas para determinar la creatinina sérica, la ferritina sérica y las transaminasas séricas deben registrarse y evaluarse regularmente para observar las tendencias.

En pacientes pediátricos tratados con deferasirox en dos ensayos clínicos durante un máximo de 5 años, no se observó una alteración del crecimiento y del desarrollo sexual (ver sección 4.8). De todos modos, como medida de precaución general en el manejo de pacientes pediátricos con sobrecarga férrica debida a transfusiones, deberá controlarse antes del tratamiento el peso corporal, la altura y el desarrollo sexual de forma regular (cada 12 meses).

La disfunción cardíaca es una complicación conocida de la sobrecarga férrica grave. Se deberá controlar la función cardíaca en pacientes con sobrecarga férrica grave durante el tratamiento a largo plazo con EXJADE.

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se ha establecido la seguridad de deferasirox en combinación con otros quelantes de hierro. Por lo tanto no debe combinarse con otros tratamientos quelantes de hierro (ver sección 4.3).

##### Interacción con la comida

La  $C_{max}$  de deferasirox en comprimidos recubiertos con película aumentó (en un 29%) cuando se administró con alimentos con alto contenido en grasas. Por lo tanto, EXJADE comprimidos recubiertos con película debe tomarse con el estómago vacío o con un alimento ligero y preferentemente a la misma hora cada día (ver secciones 4.2 y 5.2).

##### Medicamentos que pueden disminuir la exposición a EXJADE

El metabolismo de deferasirox depende de los enzimas UGT. En un estudio con voluntarios sanos, la administración concomitante de deferasirox (a dosis única de 30 mg/kg de la formulación en comprimidos dispersables) y de rifampicina, un inductor potente de UGT (a dosis repetidas de 600 mg/día) supuso una disminución en la exposición a deferasirox de un 44% (IC 90%: 37% - 51%). Por lo tanto, el uso concomitante de EXJADE con inductores potentes de UGT (p.ej. rifampicina, carbamazepina, fenitoina, fenobarbital, ritonavir) puede provocar una disminución de la eficacia de EXJADE. Debe controlarse la ferritina sérica del paciente durante y después de la combinación, y la dosis de EXJADE debe ajustarse, en caso necesario.

La colesteramina redujo de forma significativa la exposición de deferasirox en un estudio mecanístico para determinar el grado de reciclaje enterohepático (ver sección 5.2).

##### Interacción con midazolam y otros medicamentos que se metabolizan por CYP3A4

En un ensayo con voluntarios sanos, la administración concomitante de deferasirox comprimidos dispersables y midazolam (un sustrato de CYP3A4) provocó una disminución de un 17% en la exposición a midazolam (IC 80%: 8%-26%). En el contexto clínico, este efecto puede ser más pronunciado. Por lo tanto, debe tenerse precaución cuando se combina deferasirox con sustancias que se metabolizan mediante el CYP3A4 (p.ej. ciclosporina, simvastatina, anticonceptivos hormonales, bepridilo, ergotamina).

##### Interacción con repaglinida y otros medicamentos que se metabolizan por CYP2C8

En un estudio con voluntarios sanos, la administración concomitante de deferasirox como inhibidor moderado de CYP2C8 (30 mg/kg diarios de la formulación en comprimidos dispersables), con repaglinida, un sustrato del CYP2C8, administrado en una dosis única de 0,5 mg, aumentó el AUC y la  $C_{max}$  de repaglinida unas 2,3 veces (IC 90% [2,03-2,63] y 1,6 veces (IC 90% [1,42-1,84]), respectivamente. Puesto que no se ha establecido la interacción con dosis superiores a 0,5 mg para repaglinida, deberá evitarse el uso concomitante de deferasirox con repaglinida. Si se considera que la combinación es necesaria, deberá realizarse un control del nivel de glucosa en sangre y un control clínico cuidadosos (ver sección 4.4). No puede excluirse una interacción entre deferasirox y otros sustratos del CYP2C8 como paclitaxel.

### Interacción con teofilina y otros medicamentos que se metabolizan por CYP1A2

En un estudio con voluntarios sanos, la administración concomitante de deferasirox como un inhibidor del CYP1A2 (a dosis repetidas de 30 mg/kg/día de la formulación en comprimidos dispersables) y de teofilina, sustrato del CYP1A2 (dosis única de 120 mg) supuso un aumento en el AUC de teofilina de un 84% (IC 90%: 73% a 95%). La  $C_{max}$  de dosis única no se vio afectada, pero con la administración crónica se espera que haya un aumento de la  $C_{max}$  de teofilina. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de deferasirox con teofilina. Si se usan conjuntamente deferasirox y teofilina, deberá considerarse un control de la concentración de teofilina y una reducción de la dosis de teofilina. No puede excluirse una interacción entre deferasirox y otros sustratos de CYP1A2. Para sustancias metabolizadas predominantemente por el CYP1A2 y que tienen un estrecho margen terapéutico (p.ej. clozapina, tizanidina), son aplicables las mismas recomendaciones que para teofilina.

### Otra información

No se ha estudiado formalmente la administración concomitante de deferasirox y antiácidos que contengan aluminio. Aunque deferasirox tiene una afinidad menor para el aluminio que para el hierro, no se recomienda tomar los comprimidos de deferasirox con preparados antiácidos que contengan aluminio.

La administración conjunta de deferasirox con sustancias con capacidad ulcerogénica conocida, como los AINEs (incluyendo ácido acetilsalicílico a dosis altas), corticosteroides o bisfosfonatos orales, puede aumentar el riesgo de toxicidad gastrointestinal (ver sección 4.4). La administración concomitante de deferasirox con anticoagulantes también puede aumentar el riesgo de hemorragia gastrointestinal. Cuando se asocia deferasirox con estas sustancias se requiere un estricto control clínico.

La administración concomitante de deferasirox y busulfan dió lugar a un aumento de la exposición de busulfan (AUC), aunque sigue sin conocerse el mecanismo de acción. Si fuera posible, se debe realizar una evaluación de la farmacocinética (AUC, aclaramiento) de una dosis de prueba de busulfan para poder ajustar la dosis.

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Embarazo

No se dispone de datos clínicos sobre embarazos de riesgo para deferasirox. Los estudios realizados en animales han mostrado cierta toxicidad para la reproducción a dosis tóxicas para la madre (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos.

Como medida de precaución, se recomienda no administrar EXJADE durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario.

EXJADE puede disminuir la eficacia de los anticonceptivos hormonales (ver sección 4.5). Se recomienda a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos adicionales o alternativos a los hormonales cuando tomen EXJADE.

### Lactancia

En estudios con animales se observó que deferasirox fue rápida y ampliamente secretado en la leche materna. No se observó ningún efecto sobre las crías. Se desconoce si deferasirox se excreta en leche materna humana. No se recomienda la lactancia durante el tratamiento con EXJADE.

### Fertilidad

No se dispone de datos de fertilidad en humanos. En animales, no se hallaron efectos adversos sobre la fertilidad en machos o hembras (ver sección 5.3).

#### 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de EXJADE sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Los pacientes que presentan mareo como reacción adversa poco frecuente deberán tener precaución cuando conduzcan o utilicen máquinas (ver sección 4.8).

#### 4.8 Reacciones adversas

##### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas de forma más frecuente durante el tratamiento crónico en los estudios clínicos realizados con deferasirox en comprimidos dispersables en pacientes adultos y pediátricos incluyen alteraciones gastrointestinales (principalmente náuseas, vómitos, diarrea o dolor abdominal) y erupción cutánea. La diarrea se ha notificado más frecuentemente en pacientes pediátricos de 2 a 5 años y en pacientes de edad avanzada. Estas reacciones son dependientes de la dosis, la mayoría leves o moderadas, generalmente transitorias y la mayoría se resuelven incluso continuando el tratamiento.

Durante los estudios clínicos, en un 36% de pacientes se observaron aumentos de la creatinina sérica dosis dependientes, aunque la mayoría se mantuvo dentro del rango normal. Durante el primer año de tratamiento se ha observado una disminución del aclaramiento de creatinina medio tanto en niños como en adultos con  $\beta$ -talasemia y con sobrecarga de hierro, pero esta disminución no siguió en los siguientes años de tratamiento. Se han notificado elevación de las transaminasas hepáticas. Se recomienda seguir un programa para controlar los parámetros renales y de seguridad. Los trastornos auditivos (disminución del oído) y oculares (opacidades en el cristalino) son poco frecuentes, pero se recomienda hacer un examen anual (ver sección 4.4).

Debido al uso de EXJADE se han notificado reacciones adversas cutáneas graves como síndrome de Steven-Johnson (SSJ), necrolisis epidérmica tóxica (NET) y reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) (ver sección 4.4).

##### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se clasifican a continuación, utilizando el siguiente criterio: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 5

<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Frecuencia no conocida:	Pancitopenia <sup>1</sup> , trombocitopenia <sup>1</sup> , empeoramiento de la anemia <sup>1</sup> , neutropenia <sup>1</sup>
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
Frecuencia no conocida:	Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo reacciones anafilácticas y angioedema) <sup>1</sup>
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Frecuencia no conocida:	Acidosis metabólica <sup>1</sup>
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Poco frecuentes:	Ansiedad, alteraciones del sueño
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Frecuentes:	Cefalea
Poco frecuentes:	Mareo
<b>Trastornos oculares</b>	
Poco frecuentes:	Catarata, maculopatía
Raras:	Neuritis óptica

**Trastornos del oído y del laberinto**

Poco frecuentes: Sordera

**Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**

Poco frecuentes: Dolor laríngeo

**Trastornos gastrointestinales**

Frecuentes: Diarrea, estreñimiento, vómitos, náuseas, dolor abdominal, distensión abdominal, dispepsia

Poco frecuentes: Hemorragia gastrointestinal, úlcera gástrica (incluyendo úlceras múltiples), úlcera duodenal, gastritis

Raras: Esofagitis

Frecuencia no conocida: Perforación gastrointestinal<sup>1</sup>, pancreatitis aguda<sup>1</sup>

**Trastornos hepato biliares**

Frecuentes: Aumento de transaminasas

Poco frecuentes: Hepatitis, colelitiasis

Frecuencia no conocida: Insuficiencia hepática<sup>1,2</sup>

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

Frecuentes: Erupción, prurito

Poco frecuentes: Trastornos de la pigmentación

Raras: Reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)

Frecuencia no conocida: Síndrome de Stevens-Johnson<sup>1</sup>, vasculitis por hipersensibilidad<sup>1</sup>, urticaria<sup>1</sup>, eritema multiforme<sup>1</sup>, alopecia<sup>1</sup>, necrólisis epidérmica tóxica (NET)<sup>1</sup>

**Trastornos renales y urinarios**

Muy frecuentes: Aumento de creatinina sérica

Frecuentes: Proteinuria

Poco frecuentes: Trastorno tubular renal<sup>2</sup> (síndrome de Fanconi adquirido), glucosuria

Frecuencia no conocida: Insuficiencia renal aguda<sup>1,2</sup>, nefritis tubulointersticial<sup>1</sup>, nefrolitiasis<sup>1</sup>, necrosis tubular renal<sup>1</sup>

**Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**

Poco frecuentes: Pirexia, edema, fatiga

<sup>1</sup> Reacciones adversas notificadas durante la experiencia pos-comercialización. Proviene de informes espontáneos para los cuales no siempre es posible establecer de forma fiable la frecuencia o la relación causal con la exposición al fármaco.

<sup>2</sup> Se han notificado formas graves asociadas a alteraciones en la consciencia en el contexto de una encefalopatía hiperamoniémica

**Descripción de las reacciones adversas seleccionadas**

En un 2% de pacientes se notificaron cálculos y alteraciones biliares relacionadas. En un 2% de los pacientes se notificaron elevaciones de las transaminasas hepáticas como una reacción adversa. Las elevaciones de transaminasas por encima de 10 veces el límite superior del intervalo normal, indicativas de hepatitis, fueron poco frecuentes (0,3%). Durante la experiencia pos-comercialización, se han notificado casos de insuficiencia hepática con deferasirox en comprimidos dispersables, algunas veces con desenlace fatal, principalmente en pacientes con cirrosis hepática previa (ver sección 4.4). Tras la comercialización, se han notificado casos de acidosis metabólica. La mayoría de estos pacientes tenían insuficiencia renal, tubulopatía renal (síndrome de Fanconi) o diarrea, o enfermedades en las cuales el desequilibrio ácido-base es una complicación conocida (ver sección 4.4). Se han observado casos graves de pancreatitis aguda sin que hubiese ninguna enfermedad biliar subyacente. Al igual que con otros tratamientos quelantes de hierro, se han observado con poca frecuencia pérdidas de audición a altas frecuencias, y opacidades del cristalino (cataratas tempranas) en pacientes tratados con deferasirox (ver sección 4.4).

### Aclaramiento de la creatinina en la sobrecarga férrica transfusional

En un meta-análisis retrospectivo de 2.102 pacientes adultos y pediátricos con beta talasemia con sobrecarga férrica transfusional tratados con deferasirox en comprimidos dispersables en dos ensayos clínicos aleatorizados y en cuatro estudios abiertos de hasta cinco años de duración, se observó una disminución media del aclaramiento de creatinina del 13,2% en pacientes adultos (IC 95%: -14,4% a -12,1%; n=935) y del 9,9% (IC 95%: -11,1% a -8,6%; n=1.142) en niños durante el primer año de tratamiento. Se realizó un seguimiento durante cinco años en 250 pacientes y no se observó un descenso posterior de la media de los niveles de aclaramiento de creatinina.

### Estudios clínicos en pacientes con síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones

Las reacciones adversas relacionadas con el medicamento observadas de forma más frecuente en un estudio de 1 año en pacientes con síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones y con sobrecarga de hierro (comprimidos dispersables a dosis de 10 mg/kg/día) fueron diarrea (9,1%), prurito (9,1%) y náuseas (7,3%). Se notificaron valores alterados de creatinina sérica y de aclaramiento de creatinina en el 5,5% y 1,8% de los pacientes, respectivamente. Las elevaciones en los valores de las transaminasas hepáticas, dos veces mayor al valor inicial y 5 veces al límite superior normal, se notificaron en el 1,8% de los pacientes.

### Población pediátrica

En pacientes pediátricos tratados con deferasirox en dos ensayos clínicos durante un máximo de 5 años, no se vio afectado el crecimiento y el desarrollo sexual (ver sección 4.4).

Se ha notificado diarrea, con más frecuencia, en pacientes pediátricos de 2 a 5 años que en pacientes mayores.

Se ha notificado diarrea más frecuentemente en pacientes pediátricos de 2 a 5 años que en pacientes mayores. En los informes pos-comercialización, han aparecido una alta proporción de casos de acidosis metabólica en niños en el contexto de síndrome de Falconi.

Se ha notificado pancreatitis aguda, fundamentalmente en niños y adolescentes.

Se ha notificado tubulopatía renal principalmente en niños y adolescentes con beta talasemia tratados con deferasirox.

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

## **4.9 Sobredosis**

Se han notificado casos de sobredosis (2-3 veces la dosis prescrita durante varias semanas). En un caso, tuvo como consecuencia una hepatitis subclínica que se resolvió después de la interrupción de la dosis. Dosis únicas de 80 mg/kg de deferasirox en comprimidos dispersables (correspondiente a una dosis de 56 mg/kg en comprimidos recubiertos con película) en pacientes talasémicos con sobrecarga férrica causaron náuseas y diarrea leves.

Signos agudos de sobredosis pueden incluir náuseas, vómitos, cefalea y diarrea. La sobredosis se puede tratar mediante inducción de la emesis o lavado gástrico y con un tratamiento sintomático.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes quelantes del hierro, código ATC: V03AC03

#### Mecanismo de acción

Deferasirox es un quelante activo por vía oral con una gran selectividad por el hierro (III). Es un ligando tridentado que se une al hierro con una alta afinidad, en una proporción de 2:1. El deferasirox promueve la excreción de hierro, principalmente por las heces. El deferasirox presenta una baja afinidad por el zinc y el cobre, y no produce niveles constantes bajos en suero de estos metales.

#### Efectos farmacodinámicos

En un estudio metabólico de equilibrio férrico en pacientes talasémicos adultos con sobrecarga férrica, la administración de dosis diarias de deferasirox de 10, 20 y 40 mg/kg (en comprimidos dispersables) indujo una excreción neta media de 0,119, 0,329 y 0,445 mg Fe/kg peso corporal/día, respectivamente.

#### Eficacia clínica y seguridad

Los ensayos clínicos de eficacia de deferasirox se han realizado con los comprimidos dispersables.

Se ha investigado deferasirox en 411 adultos (edad  $\geq 16$  años) y 292 pacientes pediátricos (edad 2 a  $< 16$  años) con sobrecarga férrica crónica debida a transfusiones sanguíneas. De los pacientes pediátricos, 52 tenían de 2 a 5 años. Las patologías subyacentes que requerían transfusión incluyeron beta-talasemia, anemia falciforme y otras anemias congénitas y adquiridas (síndromes mielodisplásicos, síndrome de Diamond-Blackfan, anemia aplásica y otras anemias muy raras).

El tratamiento diario a dosis de 20 y 30 mg/kg con los comprimidos dispersables de deferasirox durante un año en pacientes adultos y pediátricos con beta-talasemia que recibían transfusiones frecuentes, dio lugar a reducciones en los indicadores del hierro corporal total; se redujo la concentración hepática de hierro en unos -0,4 y -8,9 mg de Fe/g de hígado (peso en seco de la biopsia (ps)) como promedio, respectivamente, y la ferritina sérica se redujo en unos -36 y -926 microgramos/l en promedio, respectivamente. A estas mismas dosis las proporciones de excreción /ingesta de hierro fueron de 1,02 (que indica un balance neto de hierro) y de 1,67 (que indica eliminación neta de hierro), respectivamente. Deferasirox indujo respuestas similares en pacientes con sobrecarga férrica afectados por otras anemias. Dosis diarias de 10 mg/kg (en comprimidos dispersables) durante un año podrían mantener los niveles de hierro hepático y ferritina sérica e inducir un balance neto de hierro en pacientes que reciben transfusiones de forma no frecuente o transfusiones de intercambio. El control mensual de la ferritina sérica reflejó los cambios en la concentración de hierro hepático, lo cual indica que la ferritina sérica puede utilizarse para monitorizar la respuesta al tratamiento. Datos clínicos limitados (29 pacientes con función cardíaca basal normal), que utilizan IRM indican que el tratamiento con deferasirox a 10-30 mg/kg/día (en comprimidos dispersables) durante 1 año puede reducir también los niveles de hierro en el corazón (en promedio, IRM T2\* aumentó de 18,3 a 23,0 milisegundos).



El análisis principal del estudio comparativo pivotal en 586 pacientes con beta-talasemia y sobrecarga férrica por transfusiones no demostró la no inferioridad de deferasirox comprimidos dispersables respecto a deferoxamina en el análisis de la población total de pacientes. A partir de un análisis post-hoc de este estudio se observó que en el subgrupo de pacientes con concentración de hierro hepático  $\geq 7$  mg Fe/g ps tratados con deferasirox comprimidos dispersables (20 y 30 mg/kg) o deferoxamina (35 a  $\geq 50$  mg/kg), se alcanzó el criterio de no inferioridad. Sin embargo, en pacientes con concentración de hierro hepático  $< 7$  mg Fe/g ps tratados con deferasirox comprimidos dispersables (5 y 10 mg/kg) o deferoxamina (20 a 35 mg/kg) no se estableció la no inferioridad debido al desequilibrio en la dosificación de los dos quelantes. Este desequilibrio se produjo porque a los pacientes en tratamiento con deferoxamina se les permitió mantenerse en su dosis pre-estudio incluso si ésta era mayor a la dosis especificada en el protocolo. 56 pacientes por debajo de 6 años participaron en este estudio pivotal, 28 de los cuales recibieron deferasirox comprimidos dispersables.

A partir de los estudios preclínicos y clínicos se observó que deferasirox comprimidos dispersables podría ser tan activo como deferoxamina cuando se utilizaba en una proporción de dosis de 2:1 (es decir, una dosis de deferasirox comprimidos dispersables que sea numéricamente la mitad de la dosis de deferoxamina). En los comprimidos recubiertos con película, la proporción es de 3:1 (es decir, una dosis de deferasirox comprimidos recubiertos con película que sea numéricamente la tercera parte de de la dosis de deferoxamina). Sin embargo, esta recomendación de dosis no fue evaluada prospectivamente en los estudios clínicos.

Además, en pacientes con una concentración de hierro hepático  $\geq 7$  mg Fe/g ps con varias anemias raras o anemia falciforme, deferasirox comprimidos dispersables administrado a dosis de hasta 20 y 30 mg/kg produjo un descenso en la concentración hepática de hierro y ferritina sérica comparable a la obtenida en pacientes con beta-talasemia.

En un estudio observacional de 5 años en el cual 267 niños, de entre 2 años a  $< 6$  años de edad (en el momento del reclutamiento) con hemosiderosis transfusional recibieron deferasirox, no se observaron diferencias clínicamente significativas en el perfil de seguridad y tolerabilidad de Exjade en pacientes pediátricos de entre 2 a  $< 6$  años de edad comparado con la población adulta o pacientes pediátricos más mayores, incluidos aumento de creatinina  $> 33\%$  y por encima del límite superior normal  $\geq 2$  ocasiones consecutivas (3,1%), y la elevación de alanina aminotransferasa (ALT) en más de 5 veces el límite superior normal (4,3%). Se han notificado casos aislados de aumento de ALT y de aspartato aminotransferasa, del 20,0% y del 8,3%, respectivamente, de 145 pacientes que finalizaron el estudio.

En un estudio para evaluar la seguridad de deferasirox en comprimidos recubiertos con película y en comprimidos dispersables se trataron a 173 pacientes adultos y pediátricos con talasemia dependiente de transfusiones o síndrome mielodisplásico durante 24 semanas. Se observó un perfil de seguridad comparable entre los comprimidos recubiertos con película y los comprimidos dispersables.

En pacientes con síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones y sobrecarga férrica, se evaluó el tratamiento con deferasirox comprimidos dispersables en un ensayo controlado con placebo, doble ciego, aleatorizado, de 1 año de duración. El estudio comparó la eficacia de dos pautas diferentes de deferasirox comprimidos dispersables (dosis iniciales de 5 y 10 mg/kg/día, 55 pacientes en cada brazo) y el correspondiente placebo (56 pacientes). El estudio incluyó 145 pacientes adultos y 21 pacientes pediátricos. El parámetro de eficacia primaria fue el cambio en la concentración de hierro hepática (CHH) entre el valor basal y el valor después de 12 meses de tratamiento. Uno de los parámetros de eficacia secundarios fue el cambio en el valor de ferritina sérica basal y el cuarto trimestre. A la dosis inicial de 10 mg/kg/día, deferasirox comprimidos dispersables supuso reducciones en los indicadores de hierro corporal total. En promedio, la concentración de hierro hepático disminuyó 3,80 mg Fe/g ps en pacientes tratados con deferasirox comprimidos dispersables (dosis inicial 10 mg/kg/día) y aumentó 0,38 mg Fe/g ps en pacientes tratados con placebo ( $p < 0,001$ ). En promedio, la ferritina sérica disminuyó 222,0  $\mu\text{g/l}$  en pacientes tratados con deferasirox comprimidos dispersables (dosis inicial de 10 mg/kg/día) y aumentó 115  $\mu\text{g/l}$  en pacientes tratados con placebo ( $p < 0,001$ ).

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

EXJADE comprimidos recubiertos con película muestra una mayor biodisponibilidad que los comprimidos dispersables de EXJADE (ver sección 5.2). En condiciones de ayuno, tras el ajuste de dosis, los comprimidos recubiertos con película (360 mg) fueron equivalentes a EXJADE comprimidos dispersables (500 mg) en lo que se refiere al área media bajo la curva de tiempo de concentración plasmática (AUC). La  $C_{max}$  incrementó un 30% (90% IC: 20,3% - 40,0%); sin embargo el análisis de la exposición/respuesta clínica no reveló efectos clínicamente relevantes de tal incremento.

### Absorción

Deferasirox (en comprimidos dispersables) se absorbe después de la administración oral con un tiempo medio hasta la concentración plasmática máxima ( $t_{max}$ ) de unas 1,5 a 4 horas. La biodisponibilidad absoluta (AUC) de deferasirox (en comprimidos dispersables) es de un 70% respecto a la dosis intravenosa. La biodisponibilidad absoluta de la formulación en comprimidos recubiertos con película no ha sido determinada. La biodisponibilidad de deferasirox en comprimidos recubiertos con película fue un 36% mayor que los comprimidos dispersables.

Un estudio sobre el efecto de la comida y la administración de los comprimidos recubiertos con película en voluntarios sanos en condiciones de ayunas y con comida con poca grasa (contenido graso <10% de las calorías) o con mucha grasa (contenido graso >50% de las calorías) indicó que el AUC y la  $C_{max}$  disminuyeron ligeramente tras una comida con un contenido bajo en grasas (en un 11% y 16% respectivamente). Tras una comida rica en grasas, el AUC y la  $C_{max}$  aumentó (en 16% y 29% respectivamente). Los aumentos en la  $C_{max}$  pudieron deberse a los efectos aditivos del cambio de formulación y al efecto de la comida rica en grasas, por lo que se recomienda que los comprimidos recubiertos con película se tomen con el estómago vacío o con una comida ligera.

### Distribución

Deferasirox se fija en una alta proporción (99%) a las proteínas plasmáticas, casi exclusivamente a la albúmina sérica, y tiene un volumen de distribución pequeño de aproximadamente 14 litros en adultos.

### Biotransformación

La principal vía de metabolización del deferasirox es la glucuronidación, con una posterior excreción biliar. Es probable que se produzca una desconjugación de los glucuronidatos en el intestino y su posterior reabsorción (ciclo enterohepático): en un estudio en voluntarios sanos, la administración de colestiramina después de una dosis única de deferasirox supuso una disminución de un 45% en la exposición a deferasirox (AUC).

Deferasirox se glucuronida principalmente por UGT1A1 y en menor medida por UGT1A3. El metabolismo de deferasirox catalizado por CYP450 (oxidativo) parece ser menor en humanos (un 8%). No se ha observado una inhibición del metabolismo de deferasirox por la hidroxiurea *in vitro*.

### Eliminación

Deferasirox y sus metabolitos se excretan principalmente por las heces (84% de la dosis). La excreción renal de deferasirox y sus metabolitos es mínima (8% de la dosis). La vida media de eliminación ( $t_{1/2}$ ) varió de 8 a 16 horas. Los transportadores MRP2 y MXR (BCRP) están implicados en la excreción biliar de deferasirox.

### Linealidad/No linealidad

La  $C_{max}$  y el  $AUC_{0-24h}$  de deferasirox aumentan de forma directamente proporcional a la dosis en el estado estacionario. Tras la administración repetida, la exposición aumenta con un factor de acumulación de 1,3 a 2,3.

## Características en pacientes

### *Pacientes pediátricos*

La exposición global a deferasirox en adolescentes (12 a  $\leq 17$  años) y en niños (2 a  $< 12$  años) después de dosis únicas y múltiples fue menor que en pacientes adultos. En niños menores de 6 años, la exposición fue un 50% inferior a la observada en adultos. Dado que el ajuste individual de dosis se realiza en función de la respuesta del paciente, no se espera que esto tenga consecuencias clínicas.

### *Sexo*

Las mujeres tienen un aclaramiento aparente moderadamente menor (un 17,5%) para deferasirox comparado al de los hombres. Dado que el ajuste individual de dosis se realiza en función de la respuesta, no se espera que esto tenga consecuencias clínicas.

### *Pacientes de edad avanzada*

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

### *Insuficiencia renal o hepática*

No se ha estudiado la farmacocinética de deferasirox en pacientes con alteración renal. Los niveles de transaminasas hepáticas de hasta 5 veces superiores al límite superior del intervalo normal no mostraron ninguna influencia en la farmacocinética de deferasirox.

En un ensayo clínico en que se utilizaron dosis únicas de 20 mg/kg de deferasirox comprimidos dispersables, la exposición media aumentó un 16% en sujetos con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) y un 76% en sujetos con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh) en comparación con sujetos con función hepática normal. En individuos con insuficiencia hepática leve o moderada la  $C_{max}$  media de deferasirox aumentó en un 22%. La exposición aumentó en 2,8 veces en un individuo con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) (ver secciones 4.2 y 4.4).

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos, según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad o potencial carcinogénico. Los principales hallazgos fueron la toxicidad renal y la opacidad del cristalino (cataratas). Se observaron hallazgos similares en animales recién nacidos y animales jóvenes. La toxicidad renal se considera ocasionada principalmente por la supresión de hierro en animales que no fueron previamente sobrecargados con hierro.

Los ensayos de genotoxicidad *in vitro* fueron negativos (Ensayo de Ames, ensayo de aberración cromosómica) mientras que en ratas no sobrecargadas con hierro a dosis letales, Deferasirox causó la formación de micronúcleos en la médula ósea *in vivo*, pero no en el hígado. En ratas precargadas con hierro no se observó ninguno de estos efectos. Deferasirox no fue carcinogénico cuando se administró a ratas en un estudio de 2 años y a ratones transgénicos p53 $\pm$  heterocigóticos en un estudio de 6 meses.

El potencial para toxicidad de la reproducción se evaluó en ratas y conejos. Deferasirox no fue teratogénico, pero causó un aumento en la frecuencia de variaciones esqueléticas y en el nacimiento de crías muertas en ratas tratadas con altas dosis. Estas dosis fueron gravemente tóxicas para la madre sin sobrecarga de hierro. Deferasirox no causó otros efectos sobre la fertilidad o la reproducción.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Núcleo

Celulosa microcristalina  
Crospovidona  
Povidona  
Estearato de magnesio  
Sílice coloidal anhidra  
Poloxámero

#### Cubierta del comprimido

Hipromelosa  
Dióxido de titanio (E171)  
Macrogol (4000)  
Talco  
Laca de aluminio de indigotina (E132)

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

3 años

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Blister de PVC/PVDC/Aluminio.

Envases que contienen 30 ó 90 comprimidos recubiertos con película o envases múltiples que contienen 300 comprimidos recubiertos con película (10 envases de 30).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

Ninguna especial.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlanda

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

### EXJADE 90 mg comprimidos recubiertos con película

EU/1/06/356/011

EU/1/06/356/012

EU/1/06/356/013

### EXJADE 180 mg comprimidos recubiertos con película

EU/1/06/356/014

EU/1/06/356/015

EU/1/06/356/016

### EXJADE 360 mg comprimidos recubiertos con película

EU/1/06/356/017

EU/1/06/356/018

EU/1/06/356/019

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 28 de agosto de 2006

Fecha de la última renovación: 18 de abril de 2016

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

EXJADE 90 mg granulado en sobre  
EXJADE 180 mg granulado en sobre  
EXJADE 360 mg granulado en sobre

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

EXJADE 90 mg granulado en sobre  
Cada sobre contiene 90 mg de deferasirox.

EXJADE 180 mg granulado en sobre  
Cada sobre contiene 180 mg de deferasirox.

EXJADE 360 mg granulado en sobre  
Cada sobre contiene 360 mg de deferasirox.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Granulado en sobre (granulado)

Granulado de color blanco a blanquecino

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

EXJADE está indicado para el tratamiento de la sobrecarga férrica crónica debida a transfusiones sanguíneas frecuentes ( $\geq 7$  ml/kg/mes de concentrado de hematíes) en pacientes con beta talasemia mayor, de edad igual o superior a 6 años.

EXJADE también está indicado para el tratamiento de la sobrecarga férrica crónica debida a transfusiones sanguíneas cuando el tratamiento con deferoxamina esté contraindicado o no sea adecuado en los siguientes grupos de pacientes:

- en pacientes pediátricos con beta talasemia mayor con sobrecarga férrica debida a transfusiones sanguíneas frecuentes ( $\geq 7$  ml/kg/mes de concentrado de hematíes) de 2 a 5 años,
- en adultos y pacientes pediátricos con beta talasemia mayor con sobrecarga férrica debida a transfusiones sanguíneas poco frecuentes ( $< 7$  ml/kg/mes de concentrado de hematíes) de edad igual o superior a 2 años,
- en adultos y pacientes pediátricos con otras anemias de edad igual o superior a 2 años.

EXJADE también está indicado para el tratamiento de la sobrecarga férrica crónica que requiere tratamiento quelante cuando el tratamiento con deferoxamina está contraindicado o no es adecuado en pacientes con síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones de edad igual o superior a 10 años.

## 4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con EXJADE debe iniciarse y mantenerse por médicos con experiencia en el tratamiento de la sobrecarga férrica crónica.

### Posología

#### *Sobrecarga férrica transfusional*

Se recomienda iniciar el tratamiento después de la transfusión de aproximadamente 20 unidades (unos 100 ml/kg) de concentrado de hematíes (CH) o cuando exista evidencia de sobrecarga férrica crónica a partir de la monitorización clínica (p.ej.: ferritina sérica >1.000 microgramos/l). Las dosis (en mg/kg) deben ser calculadas y redondeadas al tamaño del sobre más próximo.

Los objetivos de la terapia quelante del hierro son eliminar la cantidad de hierro administrada en las transfusiones y, en caso necesario, reducir la carga de hierro existente.

EXJADE granulado muestra una mayor biodisponibilidad que los comprimidos dispersables de EXJADE (ver sección 5.2). En el caso que se cambiara de comprimidos dispersables a granulado, la dosis del granulado sería un 30% más baja que la dosis de los comprimidos dispersables, redondeando a la dosis del sobre más próximo.

En la siguiente tabla se muestran las dosis recomendadas para las diferentes formulaciones:

**Tabla 1** Dosis recomendada para la sobrecarga de hierro transfusional

	<b>Comprimidos recubiertos/granulado</b>	<b>Comprimidos dispersables</b>	<b>Transfusiones</b>	<b>Ferritina sérica</b>
<b>Dosis inicial</b>	<b>14 mg/kg/día</b>	<b>20 mg/kg/día</b>	Tras 20 unidades (unos 100 ml/kg) de CH	>1.000 µg/l
<b>Dosis inicial alternativa</b>	21 mg/kg/día	30 mg/kg/día	>14 ml/kg/mes de CH (aprox. >4 unidades/mes para un adulto)	
	7 mg/kg/día	10 mg/kg/día	<7 ml/kg/mes de CH (aprox. <2 unidades/mes para un adulto)	
Para pacientes controlados con deferoxamina	Una tercera parte de la dosis de deferoxamina	La mitad de la dosis de deferoxamina		
<b>Control</b>				<b>Mensual</b>
<b>Rango objetivo</b>				<b>500-1.000 µg/l</b>
<b>Ajuste de dosis</b> (cada 3-6 meses)	<b>Aumenta</b>			>2.500 µg/l
	3,5 - 7 mg/kg/día	5-10 mg/kg/día		
	Hasta 28 mg/kg/día	Hasta 40 mg/kg/día		
	<b>Disminuye</b>			<2.500 µg/l
	3,5 - 7 mg/kg/día	5-10 mg/kg/día		
	En pacientes tratados con dosis >21 mg/kg/día	En pacientes tratados con dosis >30 mg/kg/día		
	- Cuando se alcanza el objetivo			500-1.000 µg/l
<b>Dosis máxima</b>	<b>28 mg/kg/día</b>	<b>40 mg/kg/día</b>		
<b>Considerar interrupción</b>				<b>&lt;500 µg/l</b>

#### *Dosis inicial*

La dosis diaria inicial recomendada de EXJADE granulado es de 14 mg/kg de peso corporal.

Se puede considerar una dosis diaria inicial de 21 mg/kg en aquellos pacientes que necesiten una reducción de los niveles de hierro corporal elevados y que estén recibiendo más de 14 ml/kg/mes de concentrado de hematíes (aproximadamente >4 unidades/mes para un adulto).

Se puede considerar una dosis diaria inicial de 7 mg/kg en pacientes que no necesiten una reducción de los niveles de hierro corporal y que estén recibiendo menos de 7 ml/kg/mes de concentrado de hematíes (aproximadamente <2 unidades/mes para un adulto). Deberá controlarse la respuesta del paciente y considerar la necesidad de un aumento de dosis si no se obtiene la eficacia suficiente (ver sección 5.1).



Para los pacientes que estén bien controlados en tratamiento con deferoxamina, puede considerarse una dosis inicial de EXJADE granulado que sea numéricamente un tercio 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 14 mg/kg/día de EXJADE granulado). Cuando esto suponga una dosis diaria inferior a 14 mg/kg de peso corporal, deberá controlarse la respuesta del paciente y considerar la necesidad de un aumento de dosis si no se obtiene la eficacia suficiente (ver sección 5.1).

#### *Ajuste de dosis*

Se recomienda controlar mensualmente la ferritina sérica y, si es necesario, ajustar la dosis de EXJADE, cada 3 ó 6 meses, en base a la tendencia mostrada por la ferritina sérica. Los ajustes de dosis pueden realizarse por pasos de 3,5 a 7 mg/kg y se deben adaptar a la respuesta individual del paciente y a los objetivos terapéuticos (mantenimiento o reducción de la carga de hierro). En pacientes no controlados adecuadamente con dosis de 21 mg/kg (p.ej. niveles de ferritina sérica persistentemente superiores a 2.500 µg/l y que no muestran una tendencia a disminuir con el tiempo), pueden considerarse dosis de hasta 28 mg/kg. Actualmente se dispone de datos limitados de eficacia y seguridad a largo plazo de estudios clínicos realizados con el uso de EXJADE comprimidos dispersables a dosis superiores a 30 mg/kg (264 pacientes con un promedio de seguimiento de 1 año después de escalar la dosis). Si con dosis de hasta 21 mg/kg sólo se consigue un control muy pobre de la hemosiderosis, un mayor aumento de dosis (hasta un máximo de 28 mg/kg) puede que no consiga un control satisfactorio, y pueden considerarse otras opciones terapéuticas alternativas. Si no se consigue un control satisfactorio a dosis superiores a 21 mg/kg, no debe mantenerse el tratamiento a estas dosis y deben considerarse tratamientos alternativos, siempre que sea posible. No se recomiendan dosis superiores a 28 mg/kg pues existe sólo experiencia limitada con dosis superiores (ver sección 5.1).

En pacientes tratados con dosis superiores a 21 mg/kg, deben considerarse reducciones de dosis en pasos de 3,5 a 7 mg/kg cuando se consigue el control (p.ej. niveles de ferritina sérica persistentemente inferiores a 2.500 µg/l y mostrando una tendencia a disminuir con el tiempo). En pacientes con niveles de ferritina sérica que ha alcanzado el objetivo (normalmente entre 500 y 1.000 µg/l), deben considerarse reducciones de dosis en pasos de 3,5 a 7 mg/kg para mantener los niveles de ferritina dentro del rango objetivo. Si la ferritina sérica disminuye de forma mantenida por debajo de 500 microgramos/l, debe considerarse la interrupción del tratamiento (ver sección 4.4).

#### *Síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones*

El tratamiento quelante sólo se debe iniciar cuando existe evidencia de sobrecarga férrica (concentración de hierro hepático [CHH]  $\geq 5$  mg Fe/g peso seco [ps] o ferritina sérica de forma mantenida  $>800$  µg/l). El método preferido para la determinación de la sobrecarga férrica es la CHH y debe utilizarse siempre que sea posible. Se debe tener precaución durante el tratamiento quelante para minimizar el riesgo de sobrequelación en todos los pacientes.

EXJADE granulado muestra una mayor biodisponibilidad que los comprimidos dispersables de EXJADE (ver sección 5.2). En el caso que se cambiara de comprimidos dispersables a granulado, la dosis de los comprimidos recubiertos con película sería un 30% más baja que la de los comprimidos dispersables, redondeando a la dosis del sobre más próximo.

En la siguiente tabla se muestran las dosis recomendadas para las diferentes formulaciones:

**Tabla 2** Dosis recomendada para síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones

	<b>Comprimidos recubiertos/granulado</b>	<b>Comprimidos dispersables</b>	<b>Concentración de hierro en hígado (CHH)*</b>	<b>Ferritina sérica</b>
<b>Dosis inicial</b>	<b>7 mg/kg/día</b>	<b>10 mg/kg/día</b>	$\geq 5$ mg Fe/g dw	o $>800$ $\mu\text{g/l}$
<b>Control</b>				<b>Mensual</b>
<b>Ajuste de dosis</b> (cada 3 6 meses)	<b>Aumenta</b>		$\geq 7$ mg Fe/g dw	o $>2.000$ $\mu\text{g/l}$
	3,5 - 7 mg/kg/día	5-10 mg/kg/día		
	<b>Disminuye</b>		$< 7$ mg Fe/g dw	o $\leq 2.000$ $\mu\text{g/l}$
	3,5 - 7 mg/kg/día	5-10 mg/kg/día		
<b>Dosis máxima</b>	<b>14 mg/kg/día</b>	<b>20 mg/kg/día</b>		
	<b>7 mg/kg/día</b>	<b>10 mg/kg/día</b>		
	Para adultos		No evaluado	y $\leq 2.000$ $\mu\text{g/l}$
	Para pacientes pediátricos			
<b>Interrupción</b>			<b><math>&lt; 3</math> mg Fe/g dw</b>	o <b><math>&lt; 300</math> <math>\mu\text{g/l}</math></b>
<b>Retratamiento</b>			<b>No recomendado</b>	

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

#### *Dosis inicial*

La dosis diaria inicial recomendada de EXJADE granulado en pacientes con síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones es 7 mg/kg de peso corporal.

#### *Ajuste de dosis*

Se recomienda controlar mensualmente la ferritina sérica. Después de cada 3 a 6 meses de tratamiento, se debe considerar un aumento de dosis en incrementos de 3,5 a 7 mg/kg si la CHH del paciente es  $\geq 7$  mg Fe/g ps, o si la ferritina sérica es  $> 2.000$   $\mu\text{g/l}$  de forma mantenida y no muestra una tendencia a disminuir, y el paciente tolera bien el medicamento. No se recomiendan dosis por encima de 14 mg/kg porque no existe experiencia con dosis superiores a este nivel en pacientes con síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones.

En los pacientes en los que no se evalúa la CHH y la ferritina sérica es  $\leq 2.000$   $\mu\text{g/l}$ , la dosis no debe superar los 7 mg/kg.

Para pacientes en los que se aumentó la dosis a  $> 7$  mg/kg, se recomienda una reducción de dosis a 7 mg/kg o inferior cuando la CHH es  $< 7$  mg Fe/g ps o la ferritina sérica es  $\leq 2.000$   $\mu\text{g/l}$ .

#### *Interrupción del tratamiento*

Una vez que se alcanza un nivel de hierro corporal satisfactorio (CHH  $< 3$  mg Fe/g ps o ferritina sérica  $< 300$   $\mu\text{g/l}$ ), se deberá interrumpir el tratamiento. No existen datos disponibles sobre el retratamiento de pacientes que reacumulan hierro después de haber alcanzado un nivel satisfactorio de hierro corporal y por lo tanto no se puede recomendar el retratamiento.

## Poblaciones especiales

### *Pacientes de edad avanzada (≥65 años de edad)*

Las recomendaciones posológicas para los pacientes de edad avanzada son las mismas que se han descrito anteriormente. En estudios clínicos, los pacientes de edad avanzada experimentaron una mayor frecuencia de reacciones adversas que los pacientes jóvenes (en particular, diarrea) y debe controlarse estrechamente la aparición de reacciones adversas que puedan requerir un ajuste de dosis.

### *Población pediátrica*

#### Sobrecarga férrica transfusional:

Las recomendaciones posológicas para los pacientes pediátricos de 2 a 17 años de edad con sobrecarga férrica transfusional son las mismas que para los pacientes adultos. Al calcular la dosis deben tenerse en cuenta los cambios de peso de los pacientes pediátricos con el paso del tiempo.

En niños con sobrecarga férrica transfusional de 2 a 5 años, la exposición es menor que en adultos (ver sección 5.2). Por lo tanto, este grupo de edad puede necesitar dosis superiores a las de los adultos. Sin embargo, la dosis inicial debe ser la misma que en adultos, y continuarse con una titulación individual.

#### Síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones:

En pacientes pediátricos con síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones, la dosis no debe superar a 7 mg/kg. En estos pacientes, es necesaria una monitorización más estrecha de la CHH y la ferritina sérica a fin de evitar una sobrequelación: además de las valoraciones de ferritina sérica mensuales, se debe monitorizar la CHH cada tres meses cuando la ferritina sérica es  $\leq 800$   $\mu\text{g/l}$ .

#### Niños desde el nacimiento hasta los 23 meses de edad:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de EXJADE en niños desde el nacimiento hasta los 23 meses de edad. No se dispone de datos.

### *Pacientes con insuficiencia renal*

EXJADE no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal y está contraindicado su uso en pacientes con un aclaramiento de creatinina estimado inferior a 60 ml/min (ver secciones 4.3 y 4.4).

### *Pacientes con insuficiencia hepática*

No se recomienda la administración de EXJADE en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh). En pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B Child-Pugh), la dosis debe reducirse considerablemente seguido de un incremento progresivo hasta un límite de 50% (ver secciones 4.4 y 5.2), y EXJADE debe utilizarse con precaución en estos pacientes. Debe controlarse la función hepática en todos los pacientes antes del tratamiento, cada 2 semanas durante el primer mes y posteriormente cada mes (ver sección 4.4).

## Forma de administración

Por vía oral.

El granulado se debe tomar espolvoreando el polvo junto con un alimento blando, como yogur o compota de manzana (puré de manzana). Se debe consumir inmediatamente toda la dosis, sin guardar nada para más tarde.

El granulado espolvoreado en el alimento blando se debe tomar una vez al día con o sin un alimento ligero, preferentemente a la misma hora cada día (ver las secciones 4.5 y 5.2).

### 4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Combinación con otros tratamientos quelantes de hierro ya que no se ha establecido la seguridad de estas combinaciones (ver sección 4.5).

Pacientes con aclaramiento de creatinina estimado inferior a 60 ml/min.

### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

#### Función renal

Deferasirox se ha estudiado sólo en pacientes con niveles basales de creatinina sérica dentro del intervalo normal apropiado para la edad.

Durante los estudios clínicos, se han observado incrementos de la creatinina sérica de >33% en  $\geq 2$  ocasiones consecutivas, algunas veces por encima del límite superior del intervalo normal, en un 36% de pacientes. Estos fueron dependientes de la dosis. Alrededor de dos tercios de los pacientes que presentaron aumento de la creatinina sérica regresaron por debajo del nivel del 33% sin ajuste de dosis. En el tercio restante el aumento de creatinina sérica no siempre respondió a una reducción o interrupción de la dosis. En algunos casos se ha observado solo una estabilización de los valores de creatinina sérica tras la reducción de la dosis. Se han notificado casos de insuficiencia renal aguda después de la comercialización de deferasirox (ver sección 4.8). En algunos casos pos-autorización, el deterioro de la función renal ha conducido a insuficiencia renal, necesitando diálisis temporal o permanentemente.

Las causas de estos aumentos de creatinina sérica no han sido aclaradas. Por lo tanto, se deberá prestar especial atención al control de la creatinina sérica en pacientes que están recibiendo tratamiento concomitante con medicamentos depresores de la función renal y en pacientes que están recibiendo dosis altas de deferasirox y/o bajas tasas de transfusión (<7 ml/kg/mes de concentrado de hematíes o <2 unidades/mes para un adulto). Aunque en los estudios clínicos no se ha observado un aumento de las reacciones adversas renales después del escalado de dosis de EXJADE comprimidos dispersables por encima de 30 mg/kg, no puede excluirse un aumento de riesgo de reacciones adversas renales con dosis superiores a 21 mg/kg de granulada.

Se recomienda realizar una determinación de la creatinina sérica por duplicado antes de iniciar el tratamiento. **La creatinina sérica, el aclaramiento de creatinina** (estimado con la fórmula Cockcroft-Gault o MDRD en adultos y con la fórmula Schwartz en niños) y/o los niveles de cistatina C plasmáticos **deberán controlarse antes del tratamiento, cada semana durante el primer mes después del inicio o de una modificación del tratamiento con EXJADE (incluido el cambio de formulación), y posteriormente cada mes.** Los pacientes con insuficiencia renal preexistente y los que estén recibiendo tratamiento con fármacos depresores de la función renal pueden presentar un mayor riesgo de complicaciones. En pacientes que presenten diarrea o vómitos se debe prestar especial atención en mantener una hidratación adecuada.

Tras la comercialización, se han notificado casos de acidosis metabólica durante el tratamiento con deferasirox. La mayoría de estos pacientes tenían insuficiencia renal, tubulopatía renal (síndrome de Fanconi) o diarrea, o enfermedades en las cuales el desequilibrio ácido-base es una complicación conocida. El equilibrio ácido-base se debe monitorizar según esté indicado clínicamente en estas poblaciones. La interrupción del tratamiento con EXJADE se debe considerar en pacientes que desarrollen acidosis metabólica.

Tras la comercialización, se han notificado casos de formas de tubulopatía renal grave (como el Síndrome de Fanconi) e insuficiencia renal con alteración de la consciencia asociados a una encefalopatía hiperamoniémica en pacientes tratados con deferasirox, principalmente en niños. Se recomienda que en los pacientes que desarrollen cambios inexplicables en su estado mental y que estén en tratamiento con Exjade se considere una encefalopatía hiperamoniémica y se midan los niveles de amoniaco.

**Tabla 3** Ajuste de dosis e interrupción del tratamiento para control renal

	<b>Creatinina sérica</b>		<b>Aclaramiento de creatinina</b>
<b>Antes de iniciar el tratamiento</b>	Dos veces (2x)	y	una vez (1x)
<b>Contraindicado</b>			<b>&lt;60 ml/min</b>
<b>Control</b>			
- Primer mes al inicio del tratamiento o cambio de dosis (incluido el cambio de formulación)	Semanal	y	Semanal
- Después	Mensual	y	Mensual
<b>Reducción de la dosis diaria en 7 mg/kg/día</b> (comprimidos recubiertos con película), <i>si se observa los siguientes parámetros renales en dos visitas consecutivas y no se puede atribuir a otras causas</i>			
Pacientes adultos	>33% por encima de la media del pre-tratamiento	y	Disminuye (<90 ml/min) <LIN*
Pacientes pediátricos	> LSN**para la edad	y/o	Disminuye (<90 ml/min) <LIN*
<b>Tras la reducción de dosis, interrupción de tratamiento, si</b>			
Adultos y pediátricos	Permanece >33% por encima de la media del pre-tratamiento	y/o	Disminuye (<90 ml/min) <LIN*
*LIN: límite inferior normal **LSN: límite superior normal			

Debe iniciarse el tratamiento en función de las circunstancias clínicas individuales.

También se debe considerar reducir la dosis o interrumpir el tratamiento si aparecen anomalías en los niveles de la función renal tubular y/o si está clínicamente indicado:

- Proteinuria (los ensayos se deben realizar antes del tratamiento y después, mensualmente).
- Glucosuria en pacientes no diabéticos y bajos niveles de potasio, fosfato, magnesio o uratos en suero, fosfaturia, aminocuria (controlado según necesidad)

Se ha notificado tubulopatía renal, principalmente en niños y adolescentes con beta talasemia tratados con EXJADE.

Se debe remitir a los pacientes al urólogo y se debe considerar realizar exploraciones complementarias adicionales (como biopsia renal) si, a pesar de la reducción de la dosis e interrupción del tratamiento, apareciese que:

- La creatinina sérica sigue siendo elevada y
- Continúa las anomalías en los niveles de la función renal (p.ej. proteinuria, Síndrome de Falconi)

### Función hepática

Se han observado aumentos en las pruebas de función hepática en pacientes tratados con deferasirox. Tras la comercialización, se han notificado casos de insuficiencia hepática, algunos de los cuales tuvieron un desenlace mortal. En pacientes tratados con deferasirox, en particular en niños, se pueden dar formas graves asociadas a alteraciones de la consciencia en el contexto de una encefalopatía hiperamoniémica. Se recomienda que en los pacientes que desarrollen cambios inexplicables en su estado mental y que estén en tratamiento con Exjade se considere una encefalopatía hiperamoniémica se midan los niveles de amoniaco. Se debe tener cuidado para mantener una hidratación adecuada en pacientes que experimenten acontecimientos que provoquen una pérdida de volumen (como diarrea o vómitos), en particular en niños con enfermedad aguda. La mayoría de las notificaciones de insuficiencia hepática provenían de pacientes con enfermedades significativas, incluyendo cirrosis hepática previa. Sin embargo, no se puede excluir que deferasirox tenga un papel como factor contribuyente o agravante (ver sección 4.8).

Se recomienda controlar las transaminasas séricas, bilirrubina y fosfatasa alcalina antes de iniciar el tratamiento, cada 2 semanas durante el primer mes y posteriormente cada mes. Si se observa un incremento persistente y progresivo de los niveles de transaminasas séricas no atribuible a otras causas, debe interrumpirse el tratamiento con EXJADE. Una vez aclarada la causa de las anomalías en las pruebas de función hepática o tras la normalización de los niveles, puede considerarse la reanudación del tratamiento con precaución, iniciándose a una dosis más baja y continuándose con un escalado gradual de dosis.

No se recomienda la administración de EXJADE a pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) (ver sección 5.2).

**Tabla 4** Resumen de las recomendaciones de evaluaciones de seguridad

<b>Prueba</b>	<b>Frecuencia</b>
Creatinina sérica	Por duplicado antes de iniciar el tratamiento. Semanalmente durante el primer mes del tratamiento o después de una modificación de la dosis (incluido el cambio de formulación). Mensualmente después.
Aclaramiento de creatinina y/o cistatina C plasmática	Antes del tratamiento. Semanalmente durante el primer mes de tratamiento o tras la modificación de dosis (incluido el cambio de formulación). Mensualmente después.
Proteinuria	Antes del tratamiento. Mensualmente después.
Otros marcadores de la función tubular renal (como glucosuria en no diabéticos y bajos niveles séricos de potasio, fosfato, magnesio o urato, fosfaturia, aminoaciduria)	Según sea necesario.
Transaminasas, bilirrubina y fosfatasa alcalina séricas	Antes del tratamiento. Cada 2 semanas durante el primer mes del tratamiento. Mensualmente después.
Pruebas auditivas y oftalmológicas	Antes del tratamiento. Anualmente después.
Peso corporal, altura y desarrollo sexual	Antes del tratamiento. Anualmente en pacientes pediátricos.

En pacientes con una esperanza de vida corta (p.ej. síndromes mielodisplásicos de alto riesgo), especialmente cuando las co-morbilidades pueden aumentar el riesgo de reacciones adversas, el beneficio de EXJADE podría ser limitado y puede ser inferior a los riesgos. Como consecuencia, no se recomienda el tratamiento de estos pacientes con EXJADE.

Deberá prestarse especial atención en pacientes de edad avanzada debido a una mayor frecuencia de reacciones adversas (en particular, diarrea).

Los datos en niños con talasemia no dependiente de transfusiones son muy limitados (ver sección 5.1). Como consecuencia, el tratamiento con EXJADE se debe controlar estrechamente para detectar reacciones adversas y para seguir la carga férrica en la población pediátrica. Además, antes del tratamiento con EXJADE de niños con talasemia no dependiente de transfusiones con una sobrecarga férrica importante, el médico debe tener en cuenta que actualmente se desconocen las consecuencias de la exposición a largo plazo en estos pacientes.

### Trastornos gastrointestinales

Se han notificado casos de úlceras y hemorragias en el tracto gastrointestinal superior en pacientes, incluyendo niños y adolescentes, que reciben tratamiento con deferasirox. Se han observado múltiples úlceras en algunos pacientes (ver sección 4.8). Se han notificado casos de úlceras complicadas con perforación digestiva. También, se han notificado casos de hemorragias gastrointestinales mortales, especialmente en pacientes de edad avanzada que tenían procesos malignos y/o bajos recuentos de plaquetas. Los médicos y pacientes deben prestar atención ante la aparición de signos y síntomas de úlceras y hemorragia gastrointestinal durante el tratamiento con EXJADE e iniciar rápidamente una evaluación adicional y un tratamiento si se sospecha que existe una reacción adversa gastrointestinal grave. Se debe prestar especial atención a los pacientes que estén tomando EXJADE junto con otras sustancias con potencial ulcerogénico conocido, como AINEs, corticosteroides o bisfosfonatos orales, en pacientes que estén en tratamiento con anticoagulantes y en pacientes con recuentos de plaquetas por debajo de  $50.000/\text{mm}^3$  ( $50 \times 10^9/\text{l}$ ) (ver sección 4.5).

### Alteraciones cutáneas

Durante el tratamiento con EXJADE pueden aparecer erupciones cutáneas. Las erupciones desaparecen de forma espontánea en la mayoría de los casos. Cuando sea necesario interrumpir el tratamiento, éste puede reiniciarse tras la resolución de la erupción, a una dosis más baja seguido por un escalado gradual de la dosis. En casos graves este reinicio podría combinarse con un breve periodo de administración de esteroides orales. Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves como síndrome de Steven-Johnson (SSJ), necrolisis epidérmica tóxica (NET) y reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) que podrían amenazar la vida o provocar la muerte. Si se sospecha la existencia de cualquier reacción cutánea grave, se debe interrumpir el tratamiento con EXJADE inmediatamente y no iniciarse de nuevo. En el momento en que se recete el medicamento se ha de advertir al paciente sobre los síntomas de reacciones cutáneas graves, y vigilarse de cerca.

### Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad graves (como anafilaxis y angioedema) en pacientes tratados con deferasirox, que en la mayoría de los casos se inician dentro del primer mes de tratamiento (ver sección 4.8). Si aparecen estas reacciones, debe interrumpirse el tratamiento con EXJADE y establecer las medidas médicas adecuadas. No se debe reiniciar el tratamiento con deferasirox en pacientes que hayan presentado una reacción de hipersensibilidad debido al riesgo de poder sufrir un shock anafiláctico (ver sección 4.3).

### Visión y audición

Se han notificado trastornos auditivos (disminución de la audición) y oculares (opacidades del cristalino) (ver sección 4.8). Se recomienda efectuar pruebas auditivas y oftalmológicas (incluyendo el examen del fondo del ojo) antes de iniciar el tratamiento y posteriormente a intervalos regulares (cada 12 meses). Si se observan anomalías durante el tratamiento, puede considerarse una reducción de la dosis o una interrupción del tratamiento.

### Trastornos hematológicos

Tras la comercialización, se han notificado casos de leucopenia, trombocitopenia o pancitopenia (o empeoramiento de estas citopenias) y de empeoramiento de anemia en pacientes tratados con deferasirox. La mayoría de estos pacientes tenían alteraciones hematológicas previas que habitualmente están asociadas con un fallo de la médula ósea. Sin embargo, no se puede excluir que contribuya o agrave estas alteraciones. Deberá considerarse la interrupción del tratamiento en pacientes que desarrollen una citopenia sin una causa explicable.

### Otras consideraciones

Se recomienda controlar mensualmente la ferritina sérica a fin de valorar la respuesta del paciente al tratamiento (ver sección 4.2). Si los niveles de ferritina sérica disminuyen de forma continuada por debajo de  $500 \mu\text{g/l}$  (en sobrecarga férrica transfusional) o por debajo de  $300 \mu\text{g/l}$  (en síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones), se debe considerar la interrupción del tratamiento.



Los resultados de las pruebas para determinar la creatinina sérica, la ferritina sérica y las transaminasas séricas deben registrarse y evaluarse regularmente para observar las tendencias.

En pacientes pediátricos tratados con deferasirox en dos ensayos clínicos durante un máximo de 5 años, no se observó una alteración del crecimiento y del desarrollo sexual (ver sección 4.8). De todos modos, como medida de precaución general en el manejo de pacientes pediátricos con sobrecarga férrica debida a transfusiones, deberá controlarse antes del tratamiento el peso corporal, la altura y el desarrollo sexual de forma regular (cada 12 meses).

La disfunción cardíaca es una complicación conocida de la sobrecarga férrica grave. Se deberá controlar la función cardíaca en pacientes con sobrecarga férrica grave durante el tratamiento a largo plazo con EXJADE.

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se ha establecido la seguridad de deferasirox en combinación con otros quelantes de hierro. Por lo tanto no debe combinarse con otros tratamientos quelantes de hierro (ver sección 4.3).

##### Interacción con la comida

No hubo cambios clínicamente relevantes en la farmacocinética de deferasirox cuando se administró EXJADE granulado con comida. Aunque no hubo un efecto significativo en la farmacocinética de deferasirox (aumento en la absorción AUC de 18-19%; sin cambios en la  $C_{max}$ ) con una comida con alto contenido en grasa, la recomendación es que deferasirox en granulado se tome tanto con o sin un alimento ligero (ver sección 5.2).

##### Medicamentos que pueden disminuir la exposición a EXJADE

El metabolismo de deferasirox depende de los enzimas UGT. En un estudio con voluntarios sanos, la administración concomitante de deferasirox (a dosis única de 30 mg/kg de la formulación en comprimidos dispersables) y de rifampicina, un inductor potente de UGT (a dosis repetidas de 600 mg/día) supuso una disminución en la exposición a deferasirox de un 44% (IC 90%: 37% - 51%). Por lo tanto, el uso concomitante de EXJADE con inductores potentes de UGT (p.ej. rifampicina, carbamazepina, fenitoina, fenobarbital, ritonavir) puede provocar una disminución de la eficacia de EXJADE. Debe controlarse la ferritina sérica del paciente durante y después de la combinación, y la dosis de EXJADE debe ajustarse, en caso necesario.

La colestestamina redujo de forma significativa la exposición de deferasirox en un estudio mecanístico para determinar el grado de reciclaje enterohepático (ver sección 5.2).

##### Interacción con midazolam y otros medicamentos que se metabolizan por CYP3A4

En un ensayo con voluntarios sanos, la administración concomitante de deferasirox comprimidos dispersables y midazolam (un sustrato de CYP3A4) provocó una disminución de un 17% en la exposición a midazolam (IC 80%: 8%-26%). En el contexto clínico, este efecto puede ser más pronunciado. Por lo tanto, debe tenerse precaución cuando se combina deferasirox con sustancias que se metabolizan mediante el CYP3A4 (p.ej. ciclosporina, simvastatina, anticonceptivos hormonales, bepridilo, ergotamina).

#### Interacción con repaglinida y otros medicamentos que se metabolizan por CYP2C8

En un estudio con voluntarios sanos, la administración concomitante de deferasirox como inhibidor moderado de CYP2C8 (30 mg/kg diarios de la formulación en comprimidos dispersables), con repaglinida, un sustrato del CYP2C8, administrado en una dosis única de 0,5 mg, aumentó el AUC y la  $C_{max}$  de repaglinida unas 2,3 veces (IC 90% [2,03-2,63] y 1,6 veces (IC 90% [1,42-1,84]), respectivamente. Puesto que no se ha establecido la interacción con dosis superiores a 0,5 mg para repaglinida, deberá evitarse el uso concomitante de deferasirox con repaglinida. Si se considera que la combinación es necesaria, deberá realizarse un control del nivel de glucosa en sangre y un control clínico cuidadosos (ver sección 4.4). No puede excluirse una interacción entre deferasirox y otros sustratos del CYP2C8 como paclitaxel.

#### Interacción con teofilina y otros medicamentos que se metabolizan por CYP1A2

En un estudio con voluntarios sanos, la administración concomitante de deferasirox como un inhibidor del CYP1A2 (a dosis repetidas de 30 mg/kg/día de la formulación en comprimidos dispersables) y de teofilina, sustrato del CYP1A2 (dosis única de 120 mg) supuso un aumento en el AUC de teofilina de un 84% (IC 90%: 73% a 95%). La  $C_{max}$  de dosis única no se vio afectada, pero con la administración crónica se espera que haya un aumento de la  $C_{max}$  de teofilina. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de deferasirox con teofilina. Si se usan conjuntamente deferasirox y teofilina, deberá considerarse un control de la concentración de teofilina y una reducción de la dosis de teofilina. No puede excluirse una interacción entre deferasirox y otros sustratos de CYP1A2. Para sustancias metabolizadas predominantemente por el CYP1A2 y que tienen un estrecho margen terapéutico (p.ej. clozapina, tizanidina), son aplicables las mismas recomendaciones que para teofilina.

#### Otra información

No se ha estudiado formalmente la administración concomitante de deferasirox y antiácidos que contengan aluminio. Aunque deferasirox tiene una afinidad menor para el aluminio que para el hierro, no se recomienda tomar los comprimidos de deferasirox con preparados antiácidos que contengan aluminio.

La administración conjunta de deferasirox con sustancias con capacidad ulcerogénica conocida, como los AINEs (incluyendo ácido acetilsalicílico a dosis altas), corticosteroides o bisfosfonatos orales, puede aumentar el riesgo de toxicidad gastrointestinal (ver sección 4.4). La administración concomitante de deferasirox con anticoagulantes también puede aumentar el riesgo de hemorragia gastrointestinal. Cuando se asocia deferasirox con estas sustancias se requiere un estricto control clínico.

La administración concomitante de deferasirox y busulfan dió lugar a un aumento de la exposición de busulfan (AUC), aunque sigue sin conocerse el mecanismo de acción. Si fuera posible, se debe realizar una evaluación de la farmacocinética (AUC, aclaramiento) de una dosis de prueba de busulfan para poder ajustar la dosis.

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Embarazo

No se dispone de datos clínicos sobre embarazos de riesgo para deferasirox. Los estudios realizados en animales han mostrado cierta toxicidad para la reproducción a dosis tóxicas para la madre (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos.

Como medida de precaución, se recomienda no administrar EXJADE durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario.

EXJADE puede disminuir la eficacia de los anticonceptivos hormonales (ver sección 4.5). Se recomienda a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos adicionales o alternativos a los hormonales cuando tomen EXJADE.

#### Lactancia

En estudios con animales se observó que deferasirox fue rápida y ampliamente secretado en la leche materna. No se observó ningún efecto sobre las crías. Se desconoce si deferasirox se excreta en leche materna humana. No se recomienda la lactancia durante el tratamiento con EXJADE.

#### Fertilidad

No se dispone de datos de fertilidad en humanos. En animales, no se hallaron efectos adversos sobre la fertilidad en machos o hembras (ver sección 5.3).

### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de EXJADE sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Los pacientes que presentan mareo como reacción adversa poco frecuente deberán tener precaución cuando conduzcan o utilicen máquinas (ver sección 4.8).

### **4.8 Reacciones adversas**

#### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas de forma más frecuente durante el tratamiento crónico en los estudios clínicos realizados con deferasirox en comprimidos dispersables en pacientes adultos y pediátricos incluyen alteraciones gastrointestinales (principalmente náuseas, vómitos, diarrea o dolor abdominal) y erupción cutánea. La diarrea se ha notificado más frecuentemente en pacientes pediátricos de 2 a 5 años y en pacientes de edad avanzada. Estas reacciones son dependientes de la dosis, la mayoría leves o moderadas, generalmente transitorias y la mayoría se resuelven incluso continuando el tratamiento.

Durante los estudios clínicos, en un 36% de pacientes se observaron aumentos de la creatinina sérica dosis dependientes, aunque la mayoría se mantuvo dentro del rango normal. Durante el primer año de tratamiento se ha observado una disminución del aclaramiento de creatinina medio tanto en niños como en adultos con  $\beta$ -talasemia y con sobrecarga de hierro, pero esta disminución no siguió en los siguientes años de tratamiento. Se han notificado elevación de las transaminasas hepáticas. Se recomienda seguir un programa para controlar los parámetros renales y de seguridad. Los trastornos auditivos (disminución del oído) y oculares (opacidades en el cristalino) son poco frecuentes, pero se recomienda hacer un examen anual (ver sección 4.4).

Debido al uso de EXJADE se han notificado reacciones adversas cutáneas graves como síndrome de Steven-Johnson (SSJ), necrolisis epidérmica tóxica (NET) y reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) (ver sección 4.4).

### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se clasifican a continuación, utilizando el siguiente criterio: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 5

<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Frecuencia no conocida:	Pancitopenia <sup>1</sup> , trombocitopenia <sup>1</sup> , empeoramiento de la anemia <sup>1</sup> , neutropenia <sup>1</sup>
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
Frecuencia no conocida:	Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo reacciones anafilácticas y angioedema) <sup>1</sup>
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Frecuencia no conocida:	Acidosis metabólica <sup>1</sup>
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Poco frecuentes:	Ansiedad, alteraciones del sueño
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Frecuentes:	Cefalea
Poco frecuentes:	Mareo
<b>Trastornos oculares</b>	
Poco frecuentes:	Catarata, maculopatía
Raras:	Neuritis óptica
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>	
Poco frecuentes:	Sordera
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Poco frecuentes:	Dolor laríngeo
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Frecuentes:	Diarrea, estreñimiento, vómitos, náuseas, dolor abdominal, distensión abdominal, dispepsia
Poco frecuentes:	Hemorragia gastrointestinal, úlcera gástrica (incluyendo úlceras múltiples), úlcera duodenal, gastritis
Raras:	Esofagitis
Frecuencia no conocida:	Perforación gastrointestinal <sup>1</sup> , pancreatitis aguda <sup>1</sup>
<b>Trastornos hepato biliares</b>	
Frecuentes:	Aumento de transaminasas
Poco frecuentes:	Hepatitis, colelitiasis
Frecuencia no conocida:	Insuficiencia hepática <sup>1,2</sup>
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Frecuentes:	Erupción, prurito
Poco frecuentes:	Trastornos de la pigmentación
Raras:	Reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
Frecuencia no conocida:	Síndrome de Stevens-Johnson <sup>1</sup> , vasculitis por hipersensibilidad <sup>1</sup> , urticaria <sup>1</sup> , eritema multiforme <sup>1</sup> , alopecia <sup>1</sup> , necrólisis epidérmica tóxica (NET) <sup>1</sup>

### **Trastornos renales y urinarios**

Muy frecuentes:	Aumento de creatinina sérica
Frecuentes:	Proteinuria
Poco frecuentes:	Trastorno tubular renal <sup>2</sup> (síndrome de Fanconi adquirido), glucosuria
Frecuencia no conocida:	Insuficiencia renal aguda <sup>1,2</sup> , nefritis tubulointersticial <sup>1</sup> , nefrolitiasis <sup>1</sup> , necrosis tubular renal <sup>1</sup>

### **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**

Poco frecuentes:	Pirexia, edema, fatiga
------------------	------------------------

<sup>1</sup> Reacciones adversas notificadas durante la experiencia pos-comercialización. Proviene de informes espontáneos para los cuales no siempre es posible establecer de forma fiable la frecuencia o la relación causal con la exposición al fármaco.

<sup>2</sup> Se han notificado formas graves asociadas a alteraciones en la consciencia en el contexto de una encefalopatía hiperamoniémica

### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

En un 2% de pacientes se notificaron cálculos y alteraciones biliares relacionadas. En un 2% de los pacientes se notificaron elevaciones de las transaminasas hepáticas como una reacción adversa. Las elevaciones de transaminasas por encima de 10 veces el límite superior del intervalo normal, indicativas de hepatitis, fueron poco frecuentes (0,3%). Durante la experiencia pos-comercialización, se han notificado casos de insuficiencia hepática con deferasirox en comprimidos dispersables, algunas veces con desenlace fatal, principalmente en pacientes con cirrosis hepática previa (ver sección 4.4). Tras la comercialización, se han notificado casos de acidosis metabólica. La mayoría de estos pacientes tenían insuficiencia renal, tubulopatía renal (síndrome de Fanconi) o diarrea, o enfermedades en las cuales el desequilibrio ácido-base es una complicación conocida (ver sección 4.4). Se han observado casos graves de pancreatitis aguda sin que hubiese ninguna enfermedad biliar subyacente. Al igual que con otros tratamientos quelantes de hierro, se han observado con poca frecuencia pérdidas de audición a altas frecuencias, y opacidades del cristalino (cataratas tempranas) en pacientes tratados con deferasirox (ver sección 4.4).

### Aclaramiento de la creatinina en la sobrecarga férrica transfusional

En un meta-análisis retrospectivo de 2.102 pacientes adultos y pediátricos con beta talasemia con sobrecarga férrica transfusional tratados con deferasirox en comprimidos dispersables en dos ensayos clínicos aleatorizados y en cuatro estudios abiertos de hasta cinco años de duración, se observó una disminución media del aclaramiento de creatinina del 13,2% en pacientes adultos (IC 95%: -14,4% a -12,1%; n=935) y del 9,9% (IC 95%: -11,1% a -8,6%; n=1.142) en niños durante el primer año de tratamiento. Se realizó un seguimiento durante cinco años en 250 pacientes y no se observó un descenso posterior de la media de los niveles de aclaramiento de creatinina.

### Estudios clínicos en pacientes con síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones

Las reacciones adversas relacionadas con el medicamento observadas de forma más frecuente en un estudio de 1 año en pacientes con síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones y con sobrecarga de hierro (comprimidos dispersables a dosis de 10 mg/kg/día) fueron diarrea (9,1%), prurito (9,1%) y náuseas (7,3%). Se notificaron valores alterados de creatinina sérica y de aclaramiento de creatinina en el 5,5% y 1,8% de los pacientes, respectivamente. Las elevaciones en los valores de las transaminasas hepáticas, dos veces mayor al valor inicial y 5 veces al límite superior normal, se notificaron en el 1,8% de los pacientes.

### Población pediátrica

En pacientes pediátricos tratados con deferasirox en dos ensayos clínicos durante un máximo de 5 años, no se vio afectado el crecimiento y el desarrollo sexual (ver sección 4.4).

Se ha notificado diarrea, con más frecuencia, en pacientes pediátricos de 2 a 5 años que en pacientes mayores.

Se ha notificado diarrea más frecuentemente en pacientes pediátricos de 2 a 5 años que en pacientes mayores. En los informes pos-comercialización, han aparecido una alta proporción de casos de acidosis metabólica en niños en el contexto de síndrome de Falconi.

Se ha notificado pancreatitis aguda, fundamentalmente en niños y adolescentes.

Se ha notificado tubulopatía renal principalmente en niños y adolescentes con beta talasemia tratados con deferasirox.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

### **4.9 Sobredosis**

Se han notificado casos de sobredosis (2-3 veces la dosis prescrita durante varias semanas). En un caso, tuvo como consecuencia una hepatitis subclínica que se resolvió después de la interrupción de la dosis. Dosis únicas de 80 mg/kg de deferasirox en comprimidos dispersables (correspondiente a una dosis de 56 mg/kg en granulado) en pacientes talasémicos con sobrecarga férrica causaron náuseas y diarrea leves.

Signos agudos de sobredosis pueden incluir náuseas, vómitos, cefalea y diarrea. La sobredosis se puede tratar mediante inducción de la emesis o lavado gástrico y con un tratamiento sintomático.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Agentes quelantes del hierro, código ATC: V03AC03

#### Mecanismo de acción

Deferasirox es un quelante activo por vía oral con una gran selectividad por el hierro (III). Es un ligando tridentado que se une al hierro con una alta afinidad, en una proporción de 2:1. El deferasirox promueve la excreción de hierro, principalmente por las heces. El deferasirox presenta una baja afinidad por el zinc y el cobre, y no produce niveles constantes bajos en suero de estos metales.

#### Efectos farmacodinámicos

En un estudio metabólico de equilibrio férrico en pacientes talasémicos adultos con sobrecarga férrica, la administración de dosis diarias de deferasirox de 10, 20 y 40 mg/kg (en comprimidos dispersables) indujo una excreción neta media de 0,119, 0,329 y 0,445 mg Fe/kg peso corporal/día, respectivamente.

#### Eficacia clínica y seguridad

Los ensayos clínicos de eficacia de deferasirox se han realizado con los comprimidos dispersables.

Se ha investigado deferasirox en 411 adultos (edad  $\geq 16$  años) y 292 pacientes pediátricos (edad 2 a  $< 16$  años) con sobrecarga férrica crónica debida a transfusiones sanguíneas. De los pacientes pediátricos, 52 tenían de 2 a 5 años. Las patologías subyacentes que requerían transfusión incluyeron beta-talasemia, anemia falciforme y otras anemias congénitas y adquiridas (síndromes mielodisplásicos, síndrome de Diamond-Blackfan, anemia aplásica y otras anemias muy raras).

El tratamiento diario a dosis de 20 y 30 mg/kg con los comprimidos dispersables de deferasirox durante un año en pacientes adultos y pediátricos con beta-talasemia que recibían transfusiones frecuentes, dio lugar a reducciones en los indicadores del hierro corporal total; se redujo la concentración hepática de hierro en unos -0,4 y -8,9 mg de Fe/g de hígado (peso en seco de la biopsia (ps)) como promedio, respectivamente, y la ferritina sérica se redujo en unos -36 y -926 microgramos/l en promedio, respectivamente. A estas mismas dosis las proporciones de excreción /ingesta de hierro fueron de 1,02 (que indica un balance neto de hierro) y de 1,67 (que indica eliminación neta de hierro), respectivamente. Deferasirox indujo respuestas similares en pacientes con sobrecarga férrica afectados por otras anemias. Dosis diarias de 10 mg/kg (en comprimidos dispersables) durante un año podrían mantener los niveles de hierro hepático y ferritina sérica e inducir un balance neto de hierro en pacientes que reciben transfusiones de forma no frecuente o transfusiones de intercambio. El control mensual de la ferritina sérica reflejó los cambios en la concentración de hierro hepático, lo cual indica que la ferritina sérica puede utilizarse para monitorizar la respuesta al tratamiento. Datos clínicos limitados (29 pacientes con función cardiaca basal normal), que utilizan IRM indican que el tratamiento con deferasirox a 10-30 mg/kg/día (en comprimidos dispersables) durante 1 año puede reducir también los niveles de hierro en el corazón (en promedio, IRM T2\* aumentó de 18,3 a 23,0 milisegundos).

El análisis principal del estudio comparativo pivotal en 586 pacientes con beta-talasemia y sobrecarga férrica por transfusiones no demostró la no inferioridad de deferasirox comprimidos dispersables respecto a deferoxamina en el análisis de la población total de pacientes. A partir de un análisis post-hoc de este estudio se observó que en el subgrupo de pacientes con concentración de hierro hepático  $\geq 7$  mg Fe/g ps tratados con deferasirox comprimidos dispersables (20 y 30 mg/kg) o deferoxamina (35 a  $\geq 50$  mg/kg), se alcanzó el criterio de no inferioridad. Sin embargo, en pacientes con concentración de hierro hepático  $< 7$  mg Fe/g ps tratados con deferasirox comprimidos dispersables (5 y 10 mg/kg) o deferoxamina (20 a 35 mg/kg) no se estableció la no inferioridad debido al desequilibrio en la dosificación de los dos quelantes. Este desequilibrio se produjo porque a los pacientes en tratamiento con deferoxamina se les permitió mantenerse en su dosis pre-estudio incluso si ésta era mayor a la dosis especificada en el protocolo. 56 pacientes por debajo de 6 años participaron en este estudio pivotal, 28 de los cuales recibieron deferasirox comprimidos dispersables.

A partir de los estudios preclínicos y clínicos se observó que deferasirox comprimidos dispersables podría ser tan activo como deferoxamina cuando se utilizaba en una proporción de dosis de 2:1 (es decir, una dosis de deferasirox comprimidos dispersables que sea numéricamente la mitad de la dosis de deferoxamina). En el granulado, la proporción es de 3:1 (es decir, una dosis de deferasirox granulado que sea numéricamente la tercera parte de la dosis de deferoxamina). Sin embargo, esta recomendación de dosis no fue evaluada prospectivamente en los estudios clínicos.

Además, en pacientes con una concentración de hierro hepático  $\geq 7$  mg Fe/g ps con varias anemias raras o anemia falciforme, deferasirox comprimidos dispersables administrado a dosis de hasta 20 y 30 mg/kg produjo un descenso en la concentración hepática de hierro y ferritina sérica comparable a la obtenida en pacientes con beta-talasemia.

En un estudio observacional de 5 años en el cual 267 niños, de entre 2 años a  $< 6$  años de edad (en el momento del reclutamiento) con hemosiderosis transfusional recibieron deferasirox, no se observaron diferencias clínicamente significativas en el perfil de seguridad y tolerabilidad de Exjade en pacientes pediátricos de entre 2 a  $< 6$  años de edad comparado con la población adulta o pacientes pediátricos más mayores, incluidos aumento de creatinina  $> 33\%$  y por encima del límite superior normal  $\geq 2$  ocasiones consecutivas (3,1%), y la elevación de alanina aminotransferasa (ALT) en más de 5 veces el límite superior normal (4,3%). Se han notificado casos aislados de aumento de ALT y de aspartato aminotransferasa, del 20,0% y del 8,3%, respectivamente, de 145 pacientes que finalizaron el estudio.

En un estudio para evaluar la seguridad de deferasirox en comprimidos recubiertos con película y en comprimidos dispersables se trataron a 173 pacientes adultos y pediátricos con talasemia dependiente de transfusiones o síndrome mielodisplásico durante 24 semanas. Se observó un perfil de seguridad comparable entre los comprimidos recubiertos con película y los comprimidos dispersables.

En pacientes con síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones y sobrecarga férrica, se evaluó el tratamiento con deferasirox comprimidos dispersables en un ensayo controlado con placebo, doble ciego, aleatorizado, de 1 año de duración. El estudio comparó la eficacia de dos pautas diferentes de deferasirox comprimidos dispersables (dosis iniciales de 5 y 10 mg/kg/día, 55 pacientes en cada brazo) y el correspondiente placebo (56 pacientes). El estudio incluyó 145 pacientes adultos y 21 pacientes pediátricos. El parámetro de eficacia primaria fue el cambio en la concentración de hierro hepática (CHH) entre el valor basal y el valor después de 12 meses de tratamiento. Uno de los parámetros de eficacia secundarios fue el cambio en el valor de ferritina sérica basal y el cuarto trimestre. A la dosis inicial de 10 mg/kg/día, deferasirox comprimidos dispersables supuso reducciones en los indicadores de hierro corporal total. En promedio, la concentración de hierro hepático disminuyó 3,80 mg Fe/g ps en pacientes tratados con deferasirox comprimidos dispersables (dosis inicial 10 mg/kg/día) y aumentó 0,38 mg Fe/g ps en pacientes tratados con placebo ( $p < 0,001$ ). En promedio, la ferritina sérica disminuyó 222,0  $\mu\text{g/l}$  en pacientes tratados con deferasirox comprimidos dispersables (dosis inicial de 10 mg/kg/día) y aumentó 115  $\mu\text{g/l}$  en pacientes tratados con placebo ( $p < 0,001$ ).

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

EXJADE granulado muestra una mayor biodisponibilidad que los comprimidos dispersables de EXJADE (ver sección 5.2). En condiciones de ayuno, tras el ajuste de dosis, el granulado (4x90 mg) fueron equivalentes a EXJADE comprimidos dispersables (500 mg) en lo que se refiere al área media bajo la curva de tiempo de concentración plasmática (AUC). La  $C_{\text{max}}$  incrementó un 34% (90% IC: 27,9% - 40,3%); sin embargo el análisis de la exposición/respuesta clínica no reveló efectos clínicamente relevantes de tal incremento.

### Absorción

Deferasirox (en comprimidos dispersables) se absorbe después de la administración oral con un tiempo medio hasta la concentración plasmática máxima ( $t_{\text{max}}$ ) de unas 1,5 a 4 horas. La biodisponibilidad absoluta (AUC) de deferasirox (en comprimidos dispersables) es de un 70% respecto a la dosis intravenosa. La biodisponibilidad absoluta de la formulación en granulado no ha sido determinada. La biodisponibilidad de deferasirox en granulado fue un 52% mayor que los comprimidos dispersables.

Un estudio sobre el efecto de la comida y la administración del granulado en voluntarios sanos en condiciones de ayunas y con comida con poca grasa (contenido graso ≈ aproximadamente 30% de las calorías) o con mucha grasa (contenido graso >50% de las calorías) indicó que el AUC y la  $C_{\text{max}}$  disminuyeron ligeramente tras una comida con un contenido bajo en grasas (en un 10% y 11% respectivamente). Tras una comida rica en grasas, solo aumentó la AUC moderadamente (en un 18%). Cuando el granulado se administra con puré de manzana o yogur, no existe ningún efecto de la comida.

### Distribución

Deferasirox se fija en una alta proporción (99%) a las proteínas plasmáticas, casi exclusivamente a la albúmina sérica, y tiene un volumen de distribución pequeño de aproximadamente 14 litros en adultos.



### Biotransformación

La principal vía de metabolización del deferasirox es la glucuronidación, con una posterior excreción biliar. Es probable que se produzca una desconjugación de los glucuronidatos en el intestino y su posterior reabsorción (ciclo enterohepático): en un estudio en voluntarios sanos, la administración de colestiramina después de una dosis única de deferasirox supuso una disminución de un 45% en la exposición a deferasirox (AUC).

Deferasirox se glucuronida principalmente por UGT1A1 y en menor medida por UGT1A3. El metabolismo de deferasirox catalizado por CYP450 (oxidativo) parece ser menor en humanos (un 8%). No se ha observado una inhibición del metabolismo de deferasirox por la hidroxiurea *in vitro*.

### Eliminación

Deferasirox y sus metabolitos se excretan principalmente por las heces (84% de la dosis). La excreción renal de deferasirox y sus metabolitos es mínima (8% de la dosis). La vida media de eliminación ( $t_{1/2}$ ) varió de 8 a 16 horas. Los transportadores MRP2 y MXR (BCRP) están implicados en la excreción biliar de deferasirox.

### Linealidad/No linealidad

La  $C_{max}$  y el  $AUC_{0-24h}$  de deferasirox aumentan de forma directamente proporcional a la dosis en el estado estacionario. Tras la administración repetida, la exposición aumenta con un factor de acumulación de 1,3 a 2,3.

### Características en pacientes

#### *Pacientes pediátricos*

La exposición global a deferasirox en adolescentes (12 a  $\leq 17$  años) y en niños (2 a  $< 12$  años) después de dosis únicas y múltiples fue menor que en pacientes adultos. En niños menores de 6 años, la exposición fue un 50% inferior a la observada en adultos. Dado que el ajuste individual de dosis se realiza en función de la respuesta del paciente, no se espera que esto tenga consecuencias clínicas.

#### *Sexo*

Las mujeres tienen un aclaramiento aparente moderadamente menor (un 17,5%) para deferasirox comparado al de los hombres. Dado que el ajuste individual de dosis se realiza en función de la respuesta, no se espera que esto tenga consecuencias clínicas.

#### *Pacientes de edad avanzada*

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

#### *Insuficiencia renal o hepática*

No se ha estudiado la farmacocinética de deferasirox en pacientes con alteración renal. Los niveles de transaminasas hepáticas de hasta 5 veces superiores al límite superior del intervalo normal no mostraron ninguna influencia en la farmacocinética de deferasirox.

En un ensayo clínico en que se utilizaron dosis únicas de 20 mg/kg de deferasirox comprimidos dispersables, la exposición media aumentó un 16% en sujetos con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) y un 76% en sujetos con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh) en comparación con sujetos con función hepática normal. En individuos con insuficiencia hepática leve o moderada la  $C_{max}$  media de deferasirox aumentó en un 22%. La exposición aumento en 2,8 veces en un individuo con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) (ver secciones 4.2 y 4.4).

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos, según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad o potencial carcinogénico. Los principales hallazgos fueron la toxicidad renal y la opacidad del cristalino (cataratas). Se observaron hallazgos similares en animales recién nacidos y animales jóvenes. La toxicidad renal se considera ocasionada principalmente por la supresión de hierro en animales que no fueron previamente sobrecargados con hierro.

Los ensayos de genotoxicidad *in vitro* fueron negativos (Ensayo de Ames, ensayo de aberración cromosómica) mientras que en ratas no sobrecargadas con hierro a dosis letales, Deferasirox causó la formación de micronúcleos en la médula ósea *in vivo*, pero no en el hígado. En ratas precargadas con hierro no se observó ninguno de estos efectos. Deferasirox no fue carcinogénico cuando se administró a ratas en un estudio de 2 años y a ratones transgénicos p53+/- heterocigóticos en un estudio de 6 meses.

El potencial para toxicidad de la reproducción se evaluó en ratas y conejos. Deferasirox no fue teratogénico, pero causó un aumento en la frecuencia de variaciones esqueléticas y en el nacimiento de crías muertas en ratas tratadas con altas dosis. Estas dosis fueron gravemente tóxicas para la madre sin sobrecarga de hierro. Deferasirox no causó otros efectos sobre la fertilidad o la reproducción.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Celulosa microcristalina  
Crospovidona  
Povidona  
Estearato de magnesio  
Sílice coloidal anhidra  
Poloxámero

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

3 años

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Sobres con lámina de tereftalato de polietileno (PET)/Aluminio/polietileno (PE).

Envases que contienen 30 sobres.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

Ninguna especial.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlanda

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EXJADE 90 mg granulado  
EU/1/06/356/020

EXJADE 180 mg granulado  
EU/1/06/356/021

EXJADE 360 mg granulado  
EU/1/06/356/022

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 28 de agosto de 2006  
Fecha de la última renovación: 18 de abril de 2016

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

### Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Alemania

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

### **• Informes periódicos de seguridad (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107 quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

### **• Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

### **• Medidas adicionales de minimización de riesgos**

El TAC debe informar a la Agencia Europea de Medicamentos y al CHMP de los resultados del programa de seguimiento en cada Estado Miembro.

Así como los requisitos de la legislación, deben comunicarse las siguientes RAs graves de forma expeditiva a la autoridad competente adecuada, así como resumidas en los informes comentados anteriormente:

- Aumento de las enzimas hepáticas >10xLSN
- Aumento grave de creatinina
- Resultados de biopsias renales, en caso que estén disponibles
- Cataratas
- Pérdida de audición
- Cálculos biliares

Antes del lanzamiento de EXJADE, el Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe acordar con cada Estado Miembro, el contenido y el formato del material informativo, incluido el medio de comunicación, la forma de distribución y cualquier otro aspecto del material con la Autoridad Nacional Competente.

El material informativo está dirigido a informar a los profesionales sanitarios y a los pacientes para minimizar los riesgos de:

- Incumplimiento de la posología y del control biológico
- Errores de medicación con motivo del cambio de formulación (comprimidos dispersables y comprimidos recubiertos con película/granulado).

En el lanzamiento, el TAC se asegurará de que en cada Estado Miembro donde se comercialice EXJADE, todos los profesionales sanitarios y pacientes que vayan a prescribir, dispensar o utilizar EXJADE, tengan los materiales informativos de todas las formulaciones disponibles (p.ej. comprimidos dispersables, comprimidos recubiertos con película y granulado) en todas las indicaciones:

- para médicos
- para pacientes

Tras el lanzamiento, se deben realizar nuevas distribuciones periódicas, sobre todo después de modificaciones de seguridad sustanciales en la información de producto que conlleven cambios en los materiales informativos.

El TAC debe utilizar cartonaje, blisters y comprimidos diferenciados entre todas las formulaciones (comprimidos dispersables y comprimidos recubiertos con película/granulado).

El material educacional dirigido al médico debe contener:

- La Ficha Técnica
- Guía para profesionales sanitarios

**La guía para profesionales sanitarios** debe contener los siguientes elementos básicos:

- Descripción de las formulaciones de deferasirox disponibles (p.ej. comprimidos dispersables, comprimidos recubiertos con película y granulado).
  - Diferente régimen posológico
  - Diferentes condiciones de administración
  - Una tabla de conversión de dosis para cuando cambie de una formulación a otra
- La dosis recomendada y las normas para iniciar el tratamiento
- La necesidad de controlar la ferritina sérica mensualmente

- Que deferasirox causa aumentos de creatinina sérica en algunos pacientes
  - La necesidad de controlar la creatinina sérica
    - En dos ocasiones antes del inicio del tratamiento
    - Cada semana durante el primer mes tras el inicio del tratamiento o después de una modificación del tratamiento.
    - Cada mes posteriormente
  - La necesidad de reducir la dosis en 10 mg/kg si aumenta la creatinina sérica:
    - Adultos: >33% por encima del valor basal y el aclaramiento de creatinina <límite inferior normal (90 ml/min)
    - Niños: o bien >límite superior normal o disminución del aclaramiento de creatinina a <límite inferior normal, en dos visitas consecutivas.
  - La necesidad de interrumpir el tratamiento tras una reducción de la dosis si la creatinina sérica aumenta:
    - Adultos y niños: se mantiene >33% por encima del valor basal o el aclaramiento de creatinina < límite inferior normal (90 ml/min).
  - La necesidad de considerar una biopsia renal:
    - Cuando la creatinina sérica esté elevada y si se detecta alguna anomalía (p.ej. proteinuria, signos de síndrome de Fanconi).
- La importancia de determinar el aclaramiento de creatinina
- Breve resumen de los métodos de determinación del aclaramiento de creatinina
- Que puede haber aumentos de transaminasas séricas en pacientes tratados con EXJADE
  - La necesidad de llevar a cabo pruebas de función hepática antes de la prescripción del producto, después a intervalos mensuales o más frecuentes si está indicado clínicamente.
  - No prescribirlo a pacientes con enfermedad hepática grave pre-existente
  - La necesidad de interrumpir el tratamiento si se observa un aumento progresivo y persistente de enzimas hepáticos.
- La necesidad de un control auditivo y oftalmológico anual.
- La necesidad de una tabla guía, destacando las determinaciones previas al tratamiento de creatinina sérica, aclaramiento de creatinina, proteinuria, enzimas hepáticos, ferritina, como:

Antes del inicio del tratamiento	
Creatinina sérica a Día - X	Valor 1
Creatinina sérica a Día - Y	Valor 2

X e Y son los días (a determinar) en los que deben realizarse las determinaciones antes del inicio del tratamiento.

- Recomendaciones para el tratamiento de los síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones (NTDT):
  - Información referida a que se propone un solo tratamiento para los pacientes con NTDT
  - La dosis recomendada y las normas para iniciar el tratamiento
  - Indicaciones para interrumpir el tratamiento cuando se alcance la concentración férrica hepática y la ferritina sérica deseada
  - Una advertencia para minimizar el riesgo de sobrequelación
  - Una advertencia sobre la necesidad de monitorizar estrechamente la concentración de hierro hepático y la ferritina sérica en la población pediátrica
  - Una advertencia sobre las consecuencias actualmente desconocidas sobre la seguridad del tratamiento a largo plazo en la población pediátrica y la necesidad de detectar los efectos adversos.

Antes del lanzamiento de deferasirox en comprimidos recubiertos con película, los profesionales sanitarios recibirán unas cartas de introducción, tal y como se indica:

- Farmacéuticos – una carta donde se explique el cambio entre formulaciones
- Médicos – una carta que incluya los siguientes documentos:
  - Una Guía para médicos donde se informe sobre el cambio entre formulaciones con el fin de abordar el riesgo potencial de errores de medicación de deferasirox.
  - Una Guía para pacientes que informe la posible coexistencia de formulaciones en el mercado europeo y las diferencias en lo que se refiere a su administración, para abordar los potenciales e importantes riesgos de errores de medicación de deferasirox.

Además, se informará por medio de una carta a los médicos y farmacéuticos de las fechas en el que se retirará EXJADE comprimidos dispersables del mercado europeo. Las autoridades sanitarias (a nivel nacional) también evaluarán el contenido de esta carta.

**Los materiales informativos dirigidos al paciente** deben contener:

- El prospecto
- Guía para pacientes

La guía para pacientes debe contener los siguientes elementos básicos:

- Información sobre la necesidad de un control periódico y cuándo debe realizarse la determinación de creatinina sérica, aclaramiento de creatinina, proteinuria, enzimas hepáticos, ferritina
- Información de que puede considerarse la realización de una biopsia renal si aparecen anomalías renales significativas
- Disponibilidad de varias formulaciones orales (p.ej. comprimidos dispersables, comprimidos recubiertos con película y granulado) y las principales diferencias entre estas formulaciones (es decir, diferente régimen posológico, diferentes condiciones de administración, fundamentalmente con la comida)



- **Obligación de llevar a cabo medidas posautorización**

El TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

<b>Descripción</b>	<b>Fecha límite</b>
Estudio posautorización no intervencionista de seguridad (PASS): con el fin de evaluar la exposición a largo plazo y la seguridad de deferasirox en comprimidos dispersables y comprimidos recubiertos con película, el TAC debe llevar a cabo un estudio observacional de cohortes en pacientes pediátricos con talasemia no dependiente de transfusiones de más de 10 años de edad para los que el tratamiento con deferoxamina esta contraindicado o no es adecuado, de acuerdo a un protocolo acordado con el CHMP. El informe del ensayo clínico debería presentarse en	Junio 2021
Estudio posautorización de seguridad (PASS): con el fin de evaluar la seguridad de deferasirox en comprimidos recubiertos con película en la población pediátrica (en concreto, cuando se aplastan los comprimidos), el TAC debe llevar a cabo un estudio de seguridad de acuerdo a un protocolo acordado y presentar los resultados. El informe del ensayo clínico debe presentarse en	Junio 2021

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

## INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

EXJADE 125 mg comprimidos dispersables  
deferasirox

### 2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido dispersable contiene 125 mg de deferasirox.

### 3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

### 4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos dispersables

28 comprimidos dispersables  
84 comprimidos dispersables  
252 comprimidos dispersables

### 5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Tomar este medicamento en ayunas.

Dispersar los comprimidos en agua o en zumo de fruta antes de ingerirlos. No tragarlos enteros o masticarlos.

Vía oral.



### 6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlanda

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/06/356/001	28 comprimidos dispersables
EU/1/06/356/002	84 comprimidos dispersables
EU/1/06/356/007	252 comprimidos dispersables

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACION EN BRAILLE**

EXJADE 125 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:

SN:

NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**BLÍSTERS**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

EXJADE 125 mg comprimidos dispersables  
deferasirox

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. OTROS**

## INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

EXJADE 250 mg comprimidos dispersables  
deferasirox

### 2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido dispersable contiene 250 mg de deferasirox.

### 3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

### 4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos dispersables

28 comprimidos dispersables  
84 comprimidos dispersables  
252 comprimidos dispersables

### 5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Tomar este medicamento en ayunas.

Dispersar los comprimidos en agua o en zumo de fruta antes de ingerirlos. No tragarlos enteros o masticarlos.

Vía oral.



### 6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.



**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlanda

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/06/356/003	28 comprimidos dispersables
EU/1/06/356/004	84 comprimidos dispersables
EU/1/06/356/008	252 comprimidos dispersables

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACION EN BRAILLE**

EXJADE 250 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:

SN:

NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**BLÍSTERS**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

EXJADE 250 mg comprimidos dispersables  
deferasirox

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. OTROS**

## INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

### CAJA UNITARIA

#### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

EXJADE 500 mg comprimidos dispersables  
deferasirox

#### 2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido dispersable contiene 500 mg de deferasirox.

#### 3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

#### 4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos dispersables

28 comprimidos dispersables  
84 comprimidos dispersables  
252 comprimidos dispersables

#### 5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Tomar este medicamento en ayunas.

Dispersar los comprimidos en agua o zumo de fruta antes de ingerirlos. No tragarlos enteros o masticarlos.

Vía oral.



#### 6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlanda

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/06/356/005	28 comprimidos dispersables
EU/1/06/356/006	84 comprimidos dispersables
EU/1/06/356/009	252 comprimidos dispersables

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACION EN BRAILLE**

EXJADE 500 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:

SN:

NN:

## **INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

### **CAJA EXTERNA DE UN ENVASE MÚLTIPLE (incluyendo la blue box)**

#### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

EXJADE 500 mg comprimidos dispersables  
deferasirox

#### **2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido dispersable contiene 500 mg de deferasirox.

#### **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

#### **4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Comprimidos dispersables

Envase múltiple: 294 comprimidos dispersables (3 envases de 98).

#### **5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Tomar este medicamento en ayunas.

Dispersar los comprimidos en agua o zumo de fruta antes de ingerirlos. No tragarlos enteros o masticarlos.

Vía oral.



#### **6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

#### **7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlanda

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/06/356/010                      294 comprimidos dispersables (3 envases de 98)

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN****15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACION EN BRAILLE**

EXJADE 500 mg



**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:  
SN:  
NN:

## **INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

### **CAJA INTERMEDIA DE UN ENVASE MÚLTIPLE (sin la blue box)**

#### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

EXJADE 500 mg comprimidos dispersables  
deferasirox

#### **2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido dispersable contiene 500 mg de deferasirox.

#### **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

#### **4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Comprimidos dispersables

98 comprimidos dispersables. Subunidad de un envase múltiple. No puede venderse de forma separada.

#### **5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Tomar este medicamento en ayunas.

Dispersar los comprimidos en agua o zumo de fruta antes de ingerirlos. No tragarlos enteros o masticarlos.

Vía oral.



#### **6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlanda

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/06/356/010

294 comprimidos dispersables (3 envases de 98)

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACION EN BRAILLE**

EXJADE 500 mg

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**BLÍSTERS**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

EXJADE 500 mg comprimidos dispersables  
deferasirox

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. OTROS**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA UNITARIA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Exjade 90 mg comprimidos recubiertos con película  
deferasirox

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene 90 mg de deferasirox.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Comprimidos recubiertos con película

30 comprimidos recubiertos con película

90 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlanda

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/06/356/011	30 comprimidos recubiertos con película
EU/1/06/356/012	90 comprimidos recubiertos con película

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACION EN BRAILLE**

Exjade 90 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA EXTERNA DE UN ENVASE MÚLTIPLE (incluyendo la blue box)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Exjade 90 mg comprimidos recubiertos con película  
deferasirox

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene 90 mg de deferasirox.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Comprimidos recubiertos con película

Envase múltiple: 300 comprimidos recubiertos con película (10 envases de 30).

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlanda

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/06/356/013                      300 comprimidos recubiertos con película (10 envases de 30)

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACION EN BRAILLE**

Exjade 90 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:  
SN:  
NN:



**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA INTERMEDIA DE UN ENVASE MÚLTIPLE (sin la blue box)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Exjade 90 mg comprimidos recubiertos con película  
deferasirox

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene 90 mg de deferasirox.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Comprimidos recubiertos con película

30 comprimidos recubiertos con película. Subunidad de un envase múltiple. No puede venderse por separado.

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlanda

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/06/356/013

300 comprimidos recubiertos con película (10 envases de 30)

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACION EN BRAILLE**

Exjade 90 mg

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**BLÍSTERS**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Exjade 90 mg comprimidos recubiertos con película  
deferasirox

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. OTROS**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA UNITARIA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Exjade 180 mg comprimidos recubiertos con película  
deferasirox

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene 180 mg de deferasirox.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Comprimidos recubiertos con película

30 comprimidos recubiertos con película

90 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlanda

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/06/356/014	30 comprimidos recubiertos con película
EU/1/06/356/015	90 comprimidos recubiertos con película

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACION EN BRAILLE**

Exjade 180 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA EXTERNA DE UN ENVASE MÚLTIPLE (incluyendo la blue box)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Exjade 180 mg comprimidos recubiertos con película  
deferasirox

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene 180 mg de deferasirox.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Comprimidos recubiertos con película

Envase múltiple: 300 comprimidos recubiertos con película (10 envases de 30).

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlanda

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/06/356/016                      300 comprimidos recubiertos con película (10 envases de 30)

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACION EN BRAILLE**

Exjade 180 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA INTERMEDIA DE UN ENVASE MÚLTIPLE (sin la blue box)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Exjade 180 mg comprimidos recubiertos con película

deferasirox

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene 180 mg de deferasirox.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Comprimidos recubiertos con película

30 comprimidos recubiertos con película. Subunidad de un envase múltiple. No puede venderse por separado.

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**



**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlanda

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/06/356/016

300 comprimidos recubiertos con película (10 envases de 30)

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACION EN BRAILLE**

Exjade 180 mg

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**BLÍSTERS**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Exjade 180 mg comprimidos recubiertos con película  
deferasirox

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. OTROS**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA UNITARIA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Exjade 360 mg comprimidos recubiertos con película  
deferasirox

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene 360 mg de deferasirox.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Comprimidos recubiertos con película

30 comprimidos recubiertos con película

90 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlanda

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/06/356/017	30 comprimidos recubiertos con película
EU/1/06/356/018	90 comprimidos recubiertos con película

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACION EN BRAILLE**

Exjade 360 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA EXTERNA DE UN ENVASE MÚLTIPLE (incluyendo la blue box)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Exjade 360 mg comprimidos recubiertos con película

deferasirox

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene 360 mg de deferasirox.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Comprimidos recubiertos con película

Envase múltiple: 300 comprimidos recubiertos con película (10 envases de 30).

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlanda

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/06/356/019                      300 comprimidos recubiertos con película (10 envases de 30)

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACION EN BRAILLE**

Exjade 360 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA INTERMEDIA DE UN ENVASE MÚLTIPLE (sin la blue box)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Exjade 360 mg comprimidos recubiertos con película

deferasirox

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene 360 mg de deferasirox.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Comprimidos recubiertos con película

30 comprimidos recubiertos con película. Subunidad de un envase múltiple. No puede venderse por separado.

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlanda

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/06/356/019

300 comprimidos recubiertos con película (10 envases de 30)

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACION EN BRAILLE**

Exjade 360 mg



**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**BLÍSTERS**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Exjade 360 mg comprimidos recubiertos con película  
deferasirox

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. OTROS**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA UNITARIA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Exjade 90 mg granulado en sobre  
deferasirox

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada sobre contiene 90 mg de deferasirox.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Granulado en sobre

30 sobres

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlanda

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/06/356/020      30 sobres

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACION EN BRAILLE**

Exjade 90 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**SOBRES**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Exjade 90 mg granulado  
deferasirox  
Vía oral

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

162 mg

**6. OTROS**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA UNITARIA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Exjade 180 mg granulado en sobre  
deferasirox

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada sobre contiene 180 mg de deferasirox.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Granulado en sobre

30 sobres

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlanda

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/06/356/021      30 sobres

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACION EN BRAILLE**

Exjade 180 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**SOBRES**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Exjade 180 mg granulado  
deferasirox  
Vía oral

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

324 mg

**6. OTROS**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA UNITARIA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Exjade 360 mg granulado en sobre  
deferasirox

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada sobre contiene 360 mg de deferasirox.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Granulado en sobre

30 sobres

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**



**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlanda

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/06/356/022      30 sobres

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACION EN BRAILLE**

Exjade 360 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**SOBRES**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Exjade 360 mg granulado  
deferasirox  
Vía oral

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

648 mg

**6. OTROS**

## **B. PROSPECTO**

## Prospecto: información para el usuario

**EXJADE 125 mg comprimidos dispersables**

**EXJADE 250 mg comprimidos dispersables**

**EXJADE 500 mg comprimidos dispersables**

Deferasirox

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted o a su hijo y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

### Contenido del prospecto

1. Qué es EXJADE y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar EXJADE
3. Cómo tomar EXJADE
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de EXJADE
6. Contenido del envase e información adicional

### 1. Qué es EXJADE y para qué se utiliza

#### Qué es EXJADE

EXJADE contiene un principio activo llamado deferasirox. Es un quelante del hierro que es un medicamento utilizado para eliminar el exceso de hierro del organismo (también denominado sobrecarga de hierro). Captura y elimina el exceso de hierro, que luego se excreta principalmente en las heces.

#### Para qué se utiliza EXJADE

Las transfusiones sanguíneas repetidas pueden ser necesarias en pacientes con varios tipos de anemia (por ejemplo talasemia, anemia falciforme o síndromes mielodisplásicos (SMD)). Sin embargo, las transfusiones sanguíneas repetidas pueden causar una acumulación de exceso de hierro. Esto es debido a que la sangre contiene hierro y el cuerpo no tiene una forma natural de eliminar el exceso de hierro que se obtiene con las transfusiones sanguíneas. En pacientes con síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones, también puede aparecer sobrecarga de hierro con el tiempo, principalmente debido a un aumento de la absorción del hierro procedente de la dieta en respuesta a recuentos bajos de células en la sangre. A lo largo del tiempo, el exceso de hierro puede dañar órganos importantes como el hígado y el corazón. Los medicamentos denominados *quelantes del hierro* se utilizan para eliminar el exceso de hierro y para reducir el riesgo de causar daño en los órganos.

EXJADE se utiliza para tratar la sobrecarga de hierro crónica causada por las transfusiones frecuentes de sangre en pacientes con beta talasemia mayor, de edad igual o superior a 6 años.

EXJADE también se utiliza para tratar la sobrecarga de hierro crónica cuando el tratamiento con deferoxamina está contraindicado o no es adecuado en pacientes con beta talasemia mayor con sobrecarga de hierro causada por transfusiones de sangre poco frecuentes, en pacientes con otros tipos de anemias, y en niños de 2 a 5 años.

EXJADE también se utiliza para tratar pacientes de edad igual o superior a 10 años que tienen sobrecarga de hierro asociada con síndromes talasémicos, pero que no son dependientes de transfusiones, cuando el tratamiento con deferoxamina está contraindicado o no es adecuado.

## 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar EXJADE

### No tome EXJADE

- si es alérgico a deferasirox o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6). Si éste es su caso, **informe a su médico antes de tomar EXJADE**. Si piensa que puede ser alérgico, consulte con su médico.
- si tiene una enfermedad del riñón moderada o grave.
- si actualmente está tomando cualquier otro medicamento quelante del hierro.

### No se recomienda EXJADE

- si se encuentra en un estadio avanzado del síndrome mielodisplásico (SMD, disminución en la producción de células de la sangre por la médula ósea) o tiene un cáncer avanzado.

### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar EXJADE.

- si tiene un problema de riñón o hígado.
- si tiene un problema de corazón debido a la sobrecarga de hierro.
- si nota una disminución pronunciada de la cantidad de orina que elimina (signo de un problema del riñón).
- si desarrolla una erupción grave, o bien dificultad para respirar y mareo o hinchazón principalmente de la cara y la garganta (signos de una reacción alérgica grave, ver también la sección 4 «Posibles efectos adversos»).
- si experimenta una combinación de cualquiera de los siguientes síntomas: una erupción, enrojecimiento de la piel, ampollas en los labios, ojos o boca, descamación de la piel, fiebre alta, síntomas gripales, ganglios linfáticos inflamados (signos de una reacción grave en la piel, ver también la sección 4 «Posibles efectos adversos»).
- si nota una combinación de somnolencia, dolor de la parte superior derecha del abdomen, color amarillento o más amarillento de la piel o los ojos y color oscuro en la orina (signos de problemas del hígado).
- si nota dificultad para pensar, recordar información o resolver problemas, o está menos consciente o despierto o se siente adormilado y sin fuerzas (signos de un nivel alto de amoníaco en sangre, que pueden estar asociados con problemas de hígado o de riñón, ver también sección 4 «Posibles efectos adversos»).
- si sufre vómitos con sangre y/o heces negras.
- si sufre dolor abdominal frecuente, particularmente después de comer o tomar EXJADE.
- si sufre ardor de estómago frecuente.
- si tiene un nivel bajo de plaquetas o de glóbulos blancos en su análisis de sangre.
- si tiene visión borrosa.
- si tiene diarrea o vómitos.

Si se encuentra en alguna de estas situaciones, informe a su médico inmediatamente.

### **Control de su tratamiento con EXJADE**

Durante el tratamiento, se le realizarán análisis de sangre y orina de forma regular. Estos análisis van a controlar la cantidad de hierro que hay en su organismo (nivel de *ferritina* en la sangre) para observar cómo está funcionando el tratamiento con EXJADE. Los análisis también van a controlar el funcionamiento del riñón (nivel de creatinina en la sangre, presencia de proteína en la orina) y del hígado (nivel de transaminasas en la sangre). Su médico puede pedirle que se someta a una biopsia de riñón, si sospecha que exista daño renal significativo. También pueden hacerle pruebas de IRM (imágenes de resonancia magnética) para determinar la cantidad de hierro en su hígado. Su médico tendrá en cuenta estos análisis para decidir la dosis de EXJADE más adecuada para usted y también utilizará estas pruebas para decidir cuando debe finalizar su tratamiento con EXJADE.

Cada año se le controlará la vista y el oído durante el tratamiento, como medida de precaución.

### **Otros medicamentos y EXJADE**

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto incluye en particular:

- otros quelantes de hierro, no se deben tomar con EXJADE,
- antiácidos (medicamentos utilizados para tratar el ardor de estómago) que contengan aluminio, no se deben tomar en el mismo momento del día que EXJADE,
- ciclosporina (utilizado para prevenir el rechazo de un órgano trasplantado o para otras enfermedades como artritis reumatoide o dermatitis atópica),
- simvastatina (utilizado para disminuir el nivel de colesterol),
- algunos analgésicos o medicamentos antiinflamatorios (p.ej. aspirina, ibuprofeno, corticosteroides),
- bisfosfonatos orales (utilizados para tratar la osteoporosis),
- medicamentos anticoagulantes (utilizados para prevenir o tratar los coágulos en la sangre),
- anticonceptivos hormonales (medicamentos para el control de la natalidad),
- bepridilo, ergotamina (utilizado para problemas de corazón y para las migrañas),
- repaglinida (utilizado para tratar la diabetes),
- rifampicina (utilizado para tratar la tuberculosis),
- fenitoina, fenobarbital, carbamazepina (utilizados para tratar la epilepsia),
- ritonavir (utilizado para el tratamiento de la infección con VIH),
- paclitaxel (utilizado para el tratamiento del cáncer),
- teofilina (utilizado para tratar enfermedades respiratorias como asma),
- clozapina (utilizado para tratar trastornos psiquiátricos como esquizofrenia),
- tizanidina (utilizado como relajante muscular),
- colestiramina (utilizado para reducir los niveles de colesterol en la sangre),
- busulfan (utilizado como tratamiento previo al trasplante para destruir la médula ósea original antes del trasplante).

Pueden necesitarse análisis adicionales para controlar los niveles de algunos de estos medicamentos en la sangre.

### **Ancianos (a partir de 65 años)**

EXJADE puede utilizarse por personas de más de 65 años a la misma dosis que otros adultos. Los pacientes ancianos pueden sufrir más efectos adversos (especialmente diarrea) que los pacientes jóvenes. El médico debe controlar estrechamente los efectos adversos que puedan requerir un ajuste de dosis.

### **Niños y adolescentes**

EXJADE puede utilizarse en niños y adolescentes de 2 ó más años de edad que reciben transfusiones de sangre periódicas y en niños y adolescentes de 10 ó más años de edad que no reciben transfusiones de sangre periódicas. A medida que el paciente crezca, el médico le ajustará la dosis.

No se recomienda EXJADE en niños menores de 2 años de edad.

### **Embarazo y lactancia**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

No se recomienda el tratamiento con EXJADE durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

Si actualmente está utilizando un anticonceptivo oral o en parches para evitar embarazos debe de utilizar un anticonceptivo adicional o distinto (p.ej. condón), ya que EXJADE puede reducir la efectividad de los anticonceptivos orales y en parches.

No se recomienda la lactancia durante el tratamiento con EXJADE.

### **Conducción y uso de máquinas**

Si se siente mareado después de tomar EXJADE, no conduzca o maneje herramientas o máquinas hasta que se sienta otra vez normal.

### **EXJADE contiene lactosa**

Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

## **3. Cómo tomar EXJADE**

El tratamiento con EXJADE será supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de la sobrecarga de hierro causada por las transfusiones sanguíneas.

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

### **Cuánto EXJADE debe tomar**

La dosis de EXJADE está relacionada con el peso corporal para todos los pacientes. Su médico calculará la dosis que usted necesita y le dirá cuántos comprimidos debe tomar al día.

- La dosis diaria normal de EXJADE comprimidos dispersables al inicio del tratamiento para pacientes que reciben transfusiones de sangre periódicas es de 20 mg por kilogramo de peso corporal. Su médico puede recomendarle una dosis mayor o menor dependiendo de sus necesidades individuales de tratamiento.
- La dosis diaria normal de EXJADE comprimidos dispersables al inicio del tratamiento para pacientes que no reciben transfusiones de sangre periódicas es de 10 mg por kilogramo de peso corporal.
- Dependiendo de cómo responda al tratamiento, más tarde, su médico podrá ajustar su tratamiento a una dosis mayor o menor.
- La dosis diaria máxima recomendada de EXJADE comprimidos dispersables es de 40 mg por kilogramo de peso corporal para pacientes que reciben transfusiones de sangre periódicas, de 20 mg por kilogramo de peso corporal para pacientes adultos que no reciben transfusiones de sangre periódicas y de 10 mg por kilo de peso corporal para niños y adolescentes que no reciben transfusiones de sangre periódicas.

Deferasirox también se puede encontrar en comprimidos “recubiertos con película” y en granulado. Si cambia de los comprimidos recubiertos con película o granulado a estos comprimidos dispersables, necesitará un ajuste de la dosis.

### **Cuándo debe tomar EXJADE**

- Tome EXJADE una vez al día, todos los días, a la misma hora.
- Tome EXJADE comprimidos dispersables en ayunas.
- Espere al menos 30 minutos antes de tomar cualquier alimento.

Tomar EXJADE a la misma hora cada día también le ayudará a acordarse de cuándo debe tomar sus comprimidos.

### **Cómo tomar EXJADE:**

- **Echar** el(los) comprimido(s) en un vaso de agua, o zumo de manzana o naranja (100 a 200 ml).
- **Agitar** hasta que el(los) comprimido(s) se disuelvan completamente. El líquido en el vaso tendrá un aspecto turbio.
- **Beber** todo el contenido del vaso. Después añadir un poco de agua o zumo a los restos que quedan en el vaso, remover el líquido y volver a beberlo.

No disolver los comprimidos en bebidas gaseosas o en leche.

No masticar, romper o triturar los comprimidos.

No tragar los comprimidos enteros.



### **Cuánto tiempo debe tomar EXJADE**

**Continúe tomando EXJADE todos los días durante el tiempo que le indique su médico.** Este es un tratamiento a largo plazo, que posiblemente tenga una duración de meses o años. Su médico controlará periódicamente su situación para comprobar que el tratamiento está haciendo el efecto deseado (ver también la sección 2: «Control de su tratamiento con EXJADE»).

Si tiene dudas sobre cuánto tiempo debe tomar EXJADE, consulte con su médico.

### **Si toma más EXJADE del que debe**

Si ha tomado demasiado EXJADE, o si otra persona toma accidentalmente sus comprimidos, contacte con su médico o acuda a un hospital inmediatamente. Muéstreles el envase de los comprimidos. Puede necesitar tratamiento médico.

### **Si olvidó tomar EXJADE**

Si ha olvidado tomar una dosis, tómela tan pronto como se acuerde en el mismo día. Tome la siguiente dosis según la pauta normal. No tome una dosis doble al día siguiente para compensar la(s) dosis olvidada(s).

### **Si interrumpe el tratamiento con EXJADE**

No interrumpa su tratamiento con EXJADE a menos que se lo indique su médico. Si deja de tomarlo, el exceso de hierro no se eliminará de su cuerpo (ver también sección anterior «Cuánto tiempo debe tomar EXJADE»).



#### 4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. La mayoría de los efectos adversos son leves o moderados y normalmente desaparecen después de pocos días o pocas semanas de tratamiento.

##### **Algunos efectos adversos pueden ser graves y necesitan atención médica inmediata.**

*Estos efectos adversos son poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas) o raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)*

- Si tiene una erupción grave, o dificultades al respirar y mareos o hinchazón sobretodo en la cara y la garganta (signos de una reacción alérgica grave),
- Si experimenta una combinación de cualquiera de los siguientes síntomas: erupción, enrojecimiento de la piel, ampollas en los labios, ojos o boca, descamación de la piel, fiebre alta, síntomas gripales, ganglios linfáticos inflamados (signos de una reacción grave en la piel).
- Si nota una disminución pronunciada del volumen de orina (signo de un problema en el riñón),
- Si nota una combinación de somnolencia, dolor de la parte superior derecha del abdomen, color amarillento o más amarillento de la piel o los ojos y color oscuro en la orina (signos de problemas del hígado),
- Si nota dificultad para pensar, recordar información o resolver problemas, o está menos consciente o despierto o se siente adormilado y sin fuerzas (signos de un nivel alto de amoníaco en sangre, que pueden estar asociados con problemas de hígado o de riñón y provocar un cambio en la función cerebral),
- Si sufre vómitos con sangre y/o heces negras,
- Si sufre dolor abdominal frecuente, particularmente después de comer o tomar EXJADE,
- Si sufre ardor de estómago frecuente,
- Si tiene una pérdida parcial de visión,
- Si tiene dolor intenso en la parte alta del estómago (pancreatitis),

**Deje de tomar el medicamento e informe inmediatamente a su médico.**

##### **Algunos efectos adversos pueden llegar a ser graves.**

*Estos efectos adversos son poco frecuentes*

- Si tiene visión borrosa,
- Si pierde capacidad auditiva,

**informe a su médico tan pronto como sea posible.**

##### **Otros efectos adversos**

*Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)*

- Alteraciones en las pruebas de la función del riñón.

*Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)*

- Alteraciones gastrointestinales, como náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, hinchazón, estreñimiento, mala digestión.
- Erupciones
- Dolor de cabeza
- Alteraciones en las pruebas de la función del hígado
- Picor
- Alteraciones en las pruebas en la orina (proteína en la orina)

Si sufre alguno de estos efectos de forma grave, informe a su médico.

*Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)*

- Mareo
- Fiebre
- Dolor de garganta
- Hinchazón en brazos y piernas
- Cambios en el color de la piel
- Ansiedad
- Alteración del sueño
- Cansancio

Si sufre alguno de estos efectos de forma grave, informe a su médico.

**Frecuencia no conocida** (no puede calcularse a partir de los datos disponibles).

- Disminución del número de células implicadas en la coagulación de la sangre (trombocitopenia), del número de glóbulos rojos (empeoramiento de la anemia), del número de glóbulos blancos (neutropenia) o del número de todos los tipos de células de la sangre (pancitopenia)
- Pérdida de pelo
- Piedras en el riñón
- Baja producción de orina
- Rotura de la pared del estómago o intestino que puede ser dolorosa y provocar náuseas
- Dolor fuerte en la parte alta del estómago (pancreatitis)
- Niveles anormales de ácido en la sangre

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de EXJADE**

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el blister después de EXP y en el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.
- No utilice ningún envase que esté dañado o muestre signos de manipulación.
- Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de EXJADE**

El principio activo es deferasirox.

Cada comprimido dispersable de EXJADE 125 mg contiene 125 mg de deferasirox.

Cada comprimido dispersable de EXJADE 250 mg contiene 250 mg de deferasirox.

Cada comprimido dispersable de EXJADE 500 mg contiene 500 mg de deferasirox.

Los demás componentes son lactosa monohidrato, crospovidona tipo A, povidona, laurilsulfato de sodio, celulosa microcristalina, sílice coloidal anhidra y estearato de magnesio.

### **Aspecto de EXJADE y contenido del envase**

EXJADE se presenta como comprimidos dispersables. Los comprimidos son de color blanco a amarillento, redondos y planos.

- EXJADE 125 mg comprimidos están marcados con «J 125» en una cara y «NVR» en la otra.
- EXJADE 250 mg comprimidos están marcados con «J 250» en una cara y «NVR» en la otra.
- EXJADE 500 mg comprimidos están marcados con «J 500» en una cara y «NVR» en la otra.

EXJADE 125 mg, 250 mg y 500 mg comprimidos dispersables está disponible en envases unitarios que contienen 28, 84 ó 252 comprimidos dispersables.

EXJADE 500 mg comprimidos dispersables también está disponible en envases múltiples que contienen 294 comprimidos dispersables (3 envases de 98).

Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envases o algunas dosis.

### **Titular de la autorización de comercialización**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublín 4  
Irlanda

### **Responsable de la fabricación**

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

#### **België/Belgique/Belgien**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

#### **Lietuva**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +370 5 269 16 50

#### **България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 2 489 98 28

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

#### **Česká republika**

Novartis s.r.o.  
Tel: +420 225 775 111

#### **Magyarország**

Novartis Hungária Kft.  
Tel.: +36 1 457 65 00

#### **Danmark**

Novartis Healthcare A/S  
Tlf: +45 39 16 84 00

#### **Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

#### **Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

#### **Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 26 37 82 555

#### **Eesti**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +372 66 30 810

#### **Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12

**España**

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Tel: +34 93 306 42 00

**France**

Novartis Pharma S.A.S.  
Tél: +33 1 55 47 66 00

**Hrvatska**

Novartis Hrvatska d.o.o.  
Tel. +385 1 6274 220

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Novartis Farma S.p.A.  
Tel: +39 02 96 54 1

**Κύπρος**

Novartis Pharma Services Inc.  
Τηλ: +357 22 690 690

**Latvija**

SIA "Novartis Baltics"  
Tel: +371 67 887 070

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 375 4888

**Portugal**

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  
Tel: +351 21 000 8600

**România**

Novartis Pharma Services Romania SRL  
Tel: +40 21 31299 01

**Slovenija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +386 1 300 75 50

**Slovenská republika**

Novartis Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5542 5439

**Suomi/Finland**

Novartis Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

**Fecha de la última revisión de este prospecto:****Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

## Prospecto: información para el usuario

**EXJADE 90 mg comprimidos recubiertos con película**  
**EXJADE 180 mg comprimidos recubiertos con película**  
**EXJADE 360 mg comprimidos recubiertos con película**  
Deferasirox

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted o a su hijo y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

### Contenido del prospecto

1. Qué es EXJADE y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar EXJADE
3. Cómo tomar EXJADE
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de EXJADE
6. Contenido del envase e información adicional

### 1. Qué es EXJADE y para qué se utiliza

#### Qué es EXJADE

EXJADE contiene un principio activo llamado deferasirox. Es un quelante del hierro que es un medicamento utilizado para eliminar el exceso de hierro del organismo (también denominado sobrecarga de hierro). Captura y elimina el exceso de hierro, que luego se excreta principalmente en las heces.

#### Para qué se utiliza EXJADE

Las transfusiones sanguíneas repetidas pueden ser necesarias en pacientes con varios tipos de anemia (por ejemplo talasemia, anemia falciforme o síndromes mielodisplásicos (SMD)). Sin embargo, las transfusiones sanguíneas repetidas pueden causar una acumulación de exceso de hierro. Esto es debido a que la sangre contiene hierro y el cuerpo no tiene una forma natural de eliminar el exceso de hierro que se obtiene con las transfusiones sanguíneas. En pacientes con síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones, también puede aparecer sobrecarga de hierro con el tiempo, principalmente debido a un aumento de la absorción del hierro procedente de la dieta en respuesta a recuentos bajos de células en la sangre. A lo largo del tiempo, el exceso de hierro puede dañar órganos importantes como el hígado y el corazón. Los medicamentos denominados *quelantes del hierro* se utilizan para eliminar el exceso de hierro y para reducir el riesgo de causar daño en los órganos.

EXJADE se utiliza para tratar la sobrecarga de hierro crónica causada por las transfusiones frecuentes de sangre en pacientes con beta talasemia mayor, de edad igual o superior a 6 años.

EXJADE también se utiliza para tratar la sobrecarga de hierro crónica cuando el tratamiento con deferoxamina está contraindicado o no es adecuado en pacientes con beta talasemia mayor con sobrecarga de hierro causada por transfusiones de sangre poco frecuentes, en pacientes con otros tipos de anemias, y en niños de 2 a 5 años.

EXJADE también se utiliza para tratar pacientes de edad igual o superior a 10 años que tienen sobrecarga de hierro asociada con síndromes talasémicos, pero que no son dependientes de transfusiones, cuando el tratamiento con deferoxamina está contraindicado o no es adecuado.

## 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar EXJADE

### No tome EXJADE

- si es alérgico a deferasirox o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6). Si éste es su caso, **informe a su médico antes de tomar EXJADE**. Si piensa que puede ser alérgico, consulte con su médico.
- si tiene una enfermedad del riñón moderada o grave.
- si actualmente está tomando cualquier otro medicamento quelante del hierro.

### No se recomienda EXJADE

- si se encuentra en un estadio avanzado del síndrome mielodisplásico (SMD, disminución en la producción de células de la sangre por la médula ósea) o tiene un cáncer avanzado.

### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar EXJADE.

- si tiene un problema de riñón o hígado.
- si tiene un problema de corazón debido a la sobrecarga de hierro.
- si nota una disminución pronunciada de la cantidad de orina que elimina (signo de un problema del riñón).
- si desarrolla una erupción grave, o bien dificultad para respirar y mareo o hinchazón principalmente de la cara y la garganta (signos de una reacción alérgica grave, ver también la sección 4 «Posibles efectos adversos»).
- si experimenta una combinación de cualquiera de los siguientes síntomas: una erupción, enrojecimiento de la piel, ampollas en los labios, ojos o boca, descamación de la piel, fiebre alta, síntomas gripales, ganglios linfáticos inflamados (signos de una reacción grave en la piel, ver también la sección 4 «Posibles efectos adversos»).
- si nota una combinación de somnolencia, dolor de la parte superior derecha del abdomen, color amarillento o más amarillento de la piel o los ojos y color oscuro en la orina (signos de problemas del hígado).
- si nota dificultad para pensar, recordar información o resolver problemas, o está menos consciente o despierto o se siente adormilado y sin fuerzas (signos de un nivel alto de amoníaco en sangre, que pueden estar asociados con problemas de hígado o de riñón, ver también sección 4 «Posibles efectos adversos»).
- si sufre vómitos con sangre y/o heces negras.
- si sufre dolor abdominal frecuente, particularmente después de comer o tomar EXJADE.
- si sufre ardor de estómago frecuente.
- si tiene un nivel bajo de plaquetas o de glóbulos blancos en su análisis de sangre.
- si tiene visión borrosa.
- si tiene diarrea o vómitos.

Si se encuentra en alguna de estas situaciones, informe a su médico inmediatamente.

### **Control de su tratamiento con EXJADE**

Durante el tratamiento, se le realizarán análisis de sangre y orina de forma regular. Estos análisis van a controlar la cantidad de hierro que hay en su organismo (nivel de *ferritina* en la sangre) para observar cómo está funcionando el tratamiento con EXJADE. Los análisis también van a controlar el funcionamiento del riñón (nivel de creatinina en la sangre, presencia de proteína en la orina) y del hígado (nivel de transaminasas en la sangre). Su médico puede pedirle que se someta a una biopsia de riñón, si sospecha que exista daño renal significativo. También pueden hacerle pruebas de IRM (imágenes de resonancia magnética) para determinar la cantidad de hierro en su hígado. Su médico tendrá en cuenta estos análisis para decidir la dosis de EXJADE más adecuada para usted y también utilizará estas pruebas para decidir cuando debe finalizar su tratamiento con EXJADE.

Cada año se le controlará la vista y el oído durante el tratamiento, como medida de precaución.

### **Otros medicamentos y EXJADE**

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto incluye en particular:

- otros quelantes de hierro, no se deben tomar con EXJADE,
- antiácidos (medicamentos utilizados para tratar el ardor de estómago) que contengan aluminio, no se deben tomar en el mismo momento del día que EXJADE,
- ciclosporina (utilizado para prevenir el rechazo de un órgano trasplantado o para otras enfermedades como artritis reumatoide o dermatitis atópica),
- simvastatina (utilizado para disminuir el nivel de colesterol),
- algunos analgésicos o medicamentos antiinflamatorios (p.ej. aspirina, ibuprofeno, corticosteroides),
- bisfosfonatos orales (utilizados para tratar la osteoporosis),
- medicamentos anticoagulantes (utilizados para prevenir o tratar los coágulos en la sangre),
- anticonceptivos hormonales (medicamentos para el control de la natalidad),
- bepridilo, ergotamina (utilizado para problemas de corazón y para las migrañas),
- repaglinida (utilizado para tratar la diabetes),
- rifampicina (utilizado para tratar la tuberculosis),
- fenitoina, fenobarbital, carbamazepina (utilizados para tratar la epilepsia),
- ritonavir (utilizado para el tratamiento de la infección con VIH),
- paclitaxel (utilizado para el tratamiento del cáncer),
- teofilina (utilizado para tratar enfermedades respiratorias como asma),
- clozapina (utilizado para tratar trastornos psiquiátricos como esquizofrenia),
- tizanidina (utilizado como relajante muscular),
- colestiramina (utilizado para reducir los niveles de colesterol en la sangre),
- busulfan (utilizado como tratamiento previo al trasplante para destruir la médula ósea original antes del trasplante).

Pueden necesitarse análisis adicionales para controlar los niveles de algunos de estos medicamentos en la sangre.

### **Ancianos (a partir de 65 años)**

EXJADE puede utilizarse por personas de más de 65 años a la misma dosis que otros adultos. Los pacientes ancianos pueden sufrir más efectos adversos (especialmente diarrea) que los pacientes jóvenes. El médico debe controlar estrechamente los efectos adversos que puedan requerir un ajuste de dosis.

### **Niños y adolescentes**

EXJADE puede utilizarse en niños y adolescentes de 2 ó más años de edad que reciben transfusiones de sangre periódicas y en niños y adolescentes de 10 ó más años de edad que no reciben transfusiones de sangre periódicas. A medida que el paciente crezca, el médico le ajustará la dosis.

No se recomienda EXJADE en niños menores de 2 años de edad.

### **Embarazo y lactancia**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

No se recomienda el tratamiento con EXJADE durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

Si actualmente está utilizando un anticonceptivo oral o en parches para evitar embarazos debe de utilizar un anticonceptivo adicional o distinto (p.ej. condón), ya que EXJADE puede reducir la efectividad de los anticonceptivos orales y en parches.

No se recomienda la lactancia durante el tratamiento con EXJADE.

### **Conducción y uso de máquinas**

Si se siente mareado después de tomar EXJADE, no conduzca o maneje herramientas o máquinas hasta que se sienta otra vez normal.

## **3. Cómo tomar EXJADE**

El tratamiento con EXJADE será supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de la sobrecarga de hierro causada por las transfusiones sanguíneas.

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

### **Cuánto EXJADE debe tomar**

La dosis de EXJADE está relacionada con el peso corporal para todos los pacientes. Su médico calculará la dosis que usted necesita y le dirá cuántos comprimidos debe tomar al día.

- La dosis diaria normal de EXJADE comprimidos recubiertos con película al inicio del tratamiento para pacientes que reciben transfusiones de sangre periódicas es de 14 mg por kilogramo de peso corporal. Su médico puede recomendarle una dosis mayor o menor dependiendo de sus necesidades individuales de tratamiento.
- La dosis diaria normal de EXJADE comprimidos recubiertos con película al inicio del tratamiento para pacientes que no reciben transfusiones de sangre periódicas es de 7 mg por kilogramo de peso corporal.
- Dependiendo de cómo responda al tratamiento, más tarde, su médico podrá ajustar su tratamiento a una dosis mayor o menor.
- La dosis diaria máxima recomendada de EXJADE comprimidos recubiertos con película es:
  - de 28 mg por kilogramo de peso corporal para pacientes que reciben transfusiones de sangre periódicas,
  - de 14 mg por kilogramo de peso corporal para pacientes adultos que no reciben transfusiones de sangre periódicas,
  - de 7 mg por kilo de peso corporal para niños y adolescentes que no reciben transfusiones de sangre periódicas.



Deferasirox también se puede encontrar en comprimidos “dispersables”. Si cambia de los comprimidos dispersables a estos comprimidos recubiertos con película, necesitará un ajuste de la dosis.

#### **Cuándo debe tomar EXJADE**

- Tome EXJADE una vez al día, todos los días, a la misma hora con algo de agua.
  - Tome EXJADE comprimidos recubiertos con película en ayunas o con comidas ligeras
- Tomar EXJADE a la misma hora cada día también le ayudará a acordarse de cuándo debe tomar sus comprimidos.

Los pacientes con dificultad para tragar comprimidos pueden aplastar EXJADE comprimidos recubiertos con película y tomarse el polvo junto con un alimento blando, como yogur o compota de manzana (puré de manzana). Debe consumirse inmediatamente toda la dosis, sin guardar nada para más tarde.

#### **Cuánto tiempo debe tomar EXJADE**

**Continúe tomando EXJADE todos los días durante el tiempo que le indique su médico.** Este es un tratamiento a largo plazo, que posiblemente tenga una duración de meses o años. Su médico controlará periódicamente su situación para comprobar que el tratamiento está haciendo el efecto deseado (ver también la sección 2: «Control de su tratamiento con EXJADE»).

Si tiene dudas sobre cuánto tiempo debe tomar EXJADE, consulte con su médico.

#### **Si toma más EXJADE del que debe**

Si ha tomado demasiado EXJADE, o si otra persona toma accidentalmente sus comprimidos, contacte con su médico o acuda a un hospital inmediatamente. Muéstreles el envase de los comprimidos. Puede necesitar tratamiento médico.

#### **Si olvidó tomar EXJADE**

Si ha olvidado tomar una dosis, tómela tan pronto como se acuerde en el mismo día. Tome la siguiente dosis según la pauta normal. No tome una dosis doble al día siguiente para compensar la(s) dosis olvidada(s).

#### **Si interrumpe el tratamiento con EXJADE**

No interrumpa su tratamiento con EXJADE a menos que se lo indique su médico. Si deja de tomarlo, el exceso de hierro no se eliminará de su cuerpo (ver también sección anterior «Cuánto tiempo debe tomar EXJADE»).

#### 4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. La mayoría de los efectos adversos son leves o moderados y normalmente desaparecen después de pocos días o pocas semanas de tratamiento.

##### **Algunos efectos adversos pueden ser graves y necesitan atención médica inmediata.**

*Estos efectos adversos son poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas) o raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)*

- Si tiene una erupción grave, o dificultades al respirar y mareos o hinchazón sobretodo en la cara y la garganta (signos de una reacción alérgica grave),
- Si experimenta una combinación de cualquiera de los siguientes síntomas: erupción, enrojecimiento de la piel, ampollas en los labios, ojos o boca, descamación de la piel, fiebre alta, síntomas gripales, ganglios linfáticos inflamados (signos de una reacción grave en la piel).
- Si nota una disminución pronunciada del volumen de orina (signo de un problema en el riñón),
- Si nota una combinación de somnolencia, dolor de la parte superior derecha del abdomen, color amarillento o más amarillento de la piel o los ojos y color oscuro en la orina (signos de problemas del hígado),
- Si nota dificultad para pensar, recordar información o resolver problemas, o está menos consciente o despierto o se siente adormilado y sin fuerzas (signos de un nivel alto de amoníaco en sangre, que pueden estar asociados con problemas de hígado o de riñón y provocar un cambio en la función cerebral),
- Si sufre vómitos con sangre y/o heces negras,
- Si sufre dolor abdominal frecuente, particularmente después de comer o tomar EXJADE,
- Si sufre ardor de estómago frecuente,
- Si tiene una pérdida parcial de visión,
- Si tiene dolor intenso en la parte alta del estómago (pancreatitis),

**Deje de tomar el medicamento e informe inmediatamente a su médico.**

##### **Algunos efectos adversos pueden llegar a ser graves.**

*Estos efectos adversos son poco frecuentes*

- Si tiene visión borrosa,
- Si pierde capacidad auditiva,

**informe a su médico tan pronto como sea posible.**

##### **Otros efectos adversos**

*Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)*

- Alteraciones en las pruebas de la función del riñón.

*Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)*

- Alteraciones gastrointestinales, como náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, hinchazón, estreñimiento, mala digestión.
- Erupciones
- Dolor de cabeza
- Alteraciones en las pruebas de la función del hígado
- Picor
- Alteraciones en las pruebas en la orina (proteína en la orina)

Si sufre alguno de estos efectos de forma grave, informe a su médico.

*Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)*

- Mareo
- Fiebre
- Dolor de garganta
- Hinchazón en brazos y piernas
- Cambios en el color de la piel
- Ansiedad
- Alteración del sueño
- Cansancio

Si sufre alguno de estos efectos de forma grave, informe a su médico.

**Frecuencia no conocida** (no puede calcularse a partir de los datos disponibles).

- Disminución del número de células implicadas en la coagulación de la sangre (trombocitopenia), del número de glóbulos rojos (empeoramiento de la anemia), del número de glóbulos blancos (neutropenia) o del número de todos los tipos de células de la sangre (pancitopenia)
- Pérdida de pelo
- Piedras en el riñón
- Baja producción de orina
- Rotura de la pared del estómago o intestino que puede ser dolorosa y provocar náuseas
- Dolor fuerte en la parte alta del estómago (pancreatitis)

Niveles anormales de ácido en la sangre

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de EXJADE**

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el blister después de EXP y en el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- No utilice ningún envase que esté dañado o muestre signos de manipulación.
- Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de EXJADE**

El principio activo es deferasirox.

Cada comprimido recubierto con película de EXJADE 90 mg contiene 90 mg de deferasirox.

Cada comprimido recubierto con película de EXJADE 180 mg contiene 180 mg de deferasirox.

Cada comprimido recubierto con película de EXJADE 360 mg contiene 360 mg de deferasirox.

Los demás componentes son celulosa microcristalina; crospovidona; povidona; estearato de magnesio; sílice coloidal anhidra; poloxámero. La cubierta del comprimido contiene: hipromelosa; dióxido de titanio (E171); macrogol (4000); talco; laca de aluminio de indigotina (E132).

### **Aspecto de EXJADE y contenido del envase**

EXJADE se presenta como comprimidos recubiertos con película. Los comprimidos son, ovalados y biconvexos.

- EXJADE 90 mg comprimidos recubiertos con película son de color azul claro y están marcados con «J 90» en una cara y «NVR» en la otra.
- EXJADE 180 mg comprimidos recubiertos con película son de color azul y están marcados con «J 180» en una cara y «NVR» en la otra.
- EXJADE 360 mg comprimidos recubiertos con película son de color azul oscuro y están marcados con «J 360» en una cara y «NVR» en la otra.

Cada blíster contiene 30 ó 90 comprimidos recubiertos con película. Los envases múltiples que contienen 300 comprimidos recubiertos con película (10 envases de 30).

Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envases o algunas dosis.

### **Titular de la autorización de comercialización**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlanda

### **Responsable de la fabricación**

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

#### **België/Belgique/Belgien**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

#### **Lietuva**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +370 5 269 16 50

#### **България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 2 489 98 28

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

#### **Česká republika**

Novartis s.r.o.  
Tel: +420 225 775 111

#### **Magyarország**

Novartis Hungária Kft.  
Tel.: +36 1 457 65 00

#### **Danmark**

Novartis Healthcare A/S  
Tlf: +45 39 16 84 00

#### **Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

#### **Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

#### **Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 26 37 82 555

#### **Eesti**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +372 66 30 810

#### **Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12

**España**

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Tel: +34 93 306 42 00

**France**

Novartis Pharma S.A.S.  
Tél: +33 1 55 47 66 00

**Hrvatska**

Novartis Hrvatska d.o.o.  
Tel. +385 1 6274 220

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Novartis Farma S.p.A.  
Tel: +39 02 96 54 1

**Κύπρος**

Novartis Pharma Services Inc.  
Τηλ: +357 22 690 690

**Latvija**

SIA "Novartis Baltics"  
Tel: +371 67 887 070

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 375 4888

**Portugal**

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  
Tel: +351 21 000 8600

**România**

Novartis Pharma Services Romania SRL  
Tel: +40 21 31299 01

**Slovenija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +386 1 300 75 50

**Slovenská republika**

Novartis Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5542 5439

**Suomi/Finland**

Novartis Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

**Fecha de la última revisión de este prospecto:****Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

## Prospecto: información para el usuario

**EXJADE 90 mg granulado en sobre**  
**EXJADE 180 mg granulado en sobre**  
**EXJADE 360 mg granulado en sobre**  
Deferasirox

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted o a su hijo y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

### Contenido del prospecto

1. Qué es EXJADE y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar EXJADE
3. Cómo tomar EXJADE
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de EXJADE
6. Contenido del envase e información adicional

### 1. Qué es EXJADE y para qué se utiliza

#### Qué es EXJADE

EXJADE contiene un principio activo llamado deferasirox. Es un quelante del hierro que es un medicamento utilizado para eliminar el exceso de hierro del organismo (también denominado sobrecarga de hierro). Captura y elimina el exceso de hierro, que luego se excreta principalmente en las heces.

#### Para qué se utiliza EXJADE

Las transfusiones sanguíneas repetidas pueden ser necesarias en pacientes con varios tipos de anemia (por ejemplo talasemia, anemia falciforme o síndromes mielodisplásicos (SMD)). Sin embargo, las transfusiones sanguíneas repetidas pueden causar una acumulación de exceso de hierro. Esto es debido a que la sangre contiene hierro y el cuerpo no tiene una forma natural de eliminar el exceso de hierro que se obtiene con las transfusiones sanguíneas. En pacientes con síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones, también puede aparecer sobrecarga de hierro con el tiempo, principalmente debido a un aumento de la absorción del hierro procedente de la dieta en respuesta a recuentos bajos de células en la sangre. A lo largo del tiempo, el exceso de hierro puede dañar órganos importantes como el hígado y el corazón. Los medicamentos denominados *quelantes del hierro* se utilizan para eliminar el exceso de hierro y para reducir el riesgo de causar daño en los órganos.

EXJADE se utiliza para tratar la sobrecarga de hierro crónica causada por las transfusiones frecuentes de sangre en pacientes con beta talasemia mayor, de edad igual o superior a 6 años.

EXJADE también se utiliza para tratar la sobrecarga de hierro crónica cuando el tratamiento con deferoxamina está contraindicado o no es adecuado en pacientes con beta talasemia mayor con sobrecarga de hierro causada por transfusiones de sangre poco frecuentes, en pacientes con otros tipos de anemias, y en niños de 2 a 5 años.

EXJADE también se utiliza para tratar pacientes de edad igual o superior a 10 años que tienen sobrecarga de hierro asociada con síndromes talasémicos, pero que no son dependientes de transfusiones, cuando el tratamiento con deferoxamina está contraindicado o no es adecuado.

## 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar EXJADE

### No tome EXJADE

- si es alérgico a deferasirox o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6). Si éste es su caso, **informe a su médico antes de tomar EXJADE**. Si piensa que puede ser alérgico, consulte con su médico.
- si tiene una enfermedad del riñón moderada o grave.
- si actualmente está tomando cualquier otro medicamento quelante del hierro.

### No se recomienda EXJADE

- si se encuentra en un estadio avanzado del síndrome mielodisplásico (SMD, disminución en la producción de células de la sangre por la médula ósea) o tiene un cáncer avanzado.

### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar EXJADE.

- si tiene un problema de riñón o hígado.
- si tiene un problema de corazón debido a la sobrecarga de hierro.
- si nota una disminución pronunciada de la cantidad de orina que elimina (signo de un problema del riñón).
- si desarrolla una erupción grave, o bien dificultad para respirar y mareo o hinchazón principalmente de la cara y la garganta (signos de una reacción alérgica grave, ver también la sección 4 «Posibles efectos adversos»).
- si experimenta una combinación de cualquiera de los siguientes síntomas: una erupción, enrojecimiento de la piel, ampollas en los labios, ojos o boca, descamación de la piel, fiebre alta, síntomas gripales, ganglios linfáticos inflamados (signos de una reacción grave en la piel, ver también la sección 4 «Posibles efectos adversos»).
- si nota una combinación de somnolencia, dolor de la parte superior derecha del abdomen, color amarillento o más amarillento de la piel o los ojos y color oscuro en la orina (signos de problemas del hígado).
- si nota dificultad para pensar, recordar información o resolver problemas, o está menos consciente o despierto o se siente adormilado y sin fuerzas (signos de un nivel alto de amoníaco en sangre, que pueden estar asociados con problemas de hígado o de riñón, ver también sección 4 «Posibles efectos adversos»).
- si sufre vómitos con sangre y/o heces negras.
- si sufre dolor abdominal frecuente, particularmente después de comer o tomar EXJADE.
- si sufre ardor de estómago frecuente.
- si tiene un nivel bajo de plaquetas o de glóbulos blancos en su análisis de sangre.
- si tiene visión borrosa.
- si tiene diarrea o vómitos.

Si se encuentra en alguna de estas situaciones, informe a su médico inmediatamente.

### **Control de su tratamiento con EXJADE**

Durante el tratamiento, se le realizarán análisis de sangre y orina de forma regular. Estos análisis van a controlar la cantidad de hierro que hay en su organismo (nivel de *ferritina* en la sangre) para observar cómo está funcionando el tratamiento con EXJADE. Los análisis también van a controlar el funcionamiento del riñón (nivel de creatinina en la sangre, presencia de proteína en la orina) y del hígado (nivel de transaminasas en la sangre). Su médico puede pedirle que se someta a una biopsia de riñón, si sospecha que exista daño renal significativo. También pueden hacerle pruebas de IRM (imágenes de resonancia magnética) para determinar la cantidad de hierro en su hígado. Su médico tendrá en cuenta estos análisis para decidir la dosis de EXJADE más adecuada para usted y también utilizará estas pruebas para decidir cuando debe finalizar su tratamiento con EXJADE.

Cada año se le controlará la vista y el oído durante el tratamiento, como medida de precaución.

### **Otros medicamentos y EXJADE**

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto incluye en particular:

- otros quelantes de hierro, no se deben tomar con EXJADE,
- antiácidos (medicamentos utilizados para tratar el ardor de estómago) que contengan aluminio, no se deben tomar en el mismo momento del día que EXJADE,
- ciclosporina (utilizado para prevenir el rechazo de un órgano trasplantado o para otras enfermedades como artritis reumatoide o dermatitis atópica),
- simvastatina (utilizado para disminuir el nivel de colesterol),
- algunos analgésicos o medicamentos antiinflamatorios (p.ej. aspirina, ibuprofeno, corticosteroides),
- bisfosfonatos orales (utilizados para tratar la osteoporosis),
- medicamentos anticoagulantes (utilizados para prevenir o tratar los coágulos en la sangre),
- anticonceptivos hormonales (medicamentos para el control de la natalidad),
- bepridilo, ergotamina (utilizado para problemas de corazón y para las migrañas),
- repaglinida (utilizado para tratar la diabetes),
- rifampicina (utilizado para tratar la tuberculosis),
- fenitoina, fenobarbital, carbamazepina (utilizados para tratar la epilepsia),
- ritonavir (utilizado para el tratamiento de la infección con VIH),
- paclitaxel (utilizado para el tratamiento del cáncer),
- teofilina (utilizado para tratar enfermedades respiratorias como asma),
- clozapina (utilizado para tratar trastornos psiquiátricos como esquizofrenia),
- tizanidina (utilizado como relajante muscular),
- colestiramina (utilizado para reducir los niveles de colesterol en la sangre),
- busulfan (utilizado como tratamiento previo al trasplante para destruir la médula ósea original antes del trasplante).

Pueden necesitarse análisis adicionales para controlar los niveles de algunos de estos medicamentos en la sangre.

### **Ancianos (a partir de 65 años)**

EXJADE puede utilizarse por personas de más de 65 años a la misma dosis que otros adultos. Los pacientes ancianos pueden sufrir más efectos adversos (especialmente diarrea) que los pacientes jóvenes. El médico debe controlar estrechamente los efectos adversos que puedan requerir un ajuste de dosis.

### **Niños y adolescentes**

EXJADE puede utilizarse en niños y adolescentes de 2 ó más años de edad que reciben transfusiones de sangre periódicas y en niños y adolescentes de 10 ó más años de edad que no reciben transfusiones de sangre periódicas. A medida que el paciente crezca, el médico le ajustará la dosis.

No se recomienda EXJADE en niños menores de 2 años de edad.



### **Embarazo y lactancia**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

No se recomienda el tratamiento con EXJADE durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

Si actualmente está utilizando un anticonceptivo oral o en parches para evitar embarazos debe de utilizar un anticonceptivo adicional o distinto (p.ej. condón), ya que EXJADE puede reducir la efectividad de los anticonceptivos orales y en parches.

No se recomienda la lactancia durante el tratamiento con EXJADE.

### **Conducción y uso de máquinas**

Si se siente mareado después de tomar EXJADE, no conduzca o maneje herramientas o máquinas hasta que se sienta otra vez normal.

## **3. Cómo tomar EXJADE**

El tratamiento con EXJADE será supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de la sobrecarga de hierro causada por las transfusiones sanguíneas.

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

### **Cuánto EXJADE debe tomar**

La dosis de EXJADE está relacionada con el peso corporal para todos los pacientes. Su médico calculará la dosis que usted necesita y le dirá cuántos sobres debe tomar al día.

- La dosis diaria normal de EXJADE granulado al inicio del tratamiento para pacientes que reciben transfusiones de sangre periódicas es de 14 mg por kilogramo de peso corporal. Su médico puede recomendarle una dosis mayor o menor dependiendo de sus necesidades individuales de tratamiento.
- La dosis diaria normal de EXJADE granulado al inicio del tratamiento para pacientes que no reciben transfusiones de sangre periódicas es de 7 mg por kilogramo de peso corporal.
- Dependiendo de cómo responda al tratamiento, más tarde, su médico podrá ajustar su tratamiento a una dosis mayor o menor.
- La dosis diaria máxima recomendada de EXJADE granulado es:
  - de 28 mg por kilogramo de peso corporal para pacientes que reciben transfusiones de sangre periódicas,
  - de 14 mg por kilogramo de peso corporal para pacientes adultos que no reciben transfusiones de sangre periódicas,
  - de 7 mg por kilo de peso corporal para niños y adolescentes que no reciben transfusiones de sangre periódicas.

Deferasirox también se puede encontrar en comprimidos “dispersables”. Si cambia de los comprimidos dispersables a este granulado, necesitará un ajuste de la dosis.

**Cuándo debe tomar EXJADE**

- Tome EXJADE una vez al día, todos los días, a la misma hora.
- Tome EXJADE granulado con o sin una comida ligera

Tomar EXJADE granulado a la misma hora cada día también le ayudará a acordarse de cuándo debe tomar su medicina.

EXJADE granulado debe tomarse espolvoreando toda la dosis sobre un alimento blando, como yogur o compota de manzana (puré de manzana). Debe consumirse inmediatamente toda la dosis, sin guardar nada para más tarde.

**Cuánto tiempo debe tomar EXJADE**

**Continúe tomando EXJADE todos los días durante el tiempo que le indique su médico.** Este es un tratamiento a largo plazo, que posiblemente tenga una duración de meses o años. Su médico controlará periódicamente su situación para comprobar que el tratamiento está haciendo el efecto deseado (ver también la sección 2: «Control de su tratamiento con EXJADE»).

Si tiene dudas sobre cuánto tiempo debe tomar EXJADE, consulte con su médico.

**Si toma más EXJADE del que debe**

Si ha tomado demasiado EXJADE, o si otra persona toma accidentalmente su granulado, contacte con su médico o acuda a un hospital inmediatamente. Muéstreles el envase del granulado. Puede necesitar tratamiento médico.

**Si olvidó tomar EXJADE**

Si ha olvidado tomar una dosis, tómela tan pronto como se acuerde en el mismo día. Tome la siguiente dosis según la pauta normal. No tome una dosis doble al día siguiente para compensar el granulado olvidado.

**Si interrumpe el tratamiento con EXJADE**

No interrumpa su tratamiento con EXJADE a menos que se lo indique su médico. Si deja de tomarlo, el exceso de hierro no se eliminará de su cuerpo (ver también sección anterior «Cuánto tiempo debe tomar EXJADE»).

#### 4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. La mayoría de los efectos adversos son leves o moderados y normalmente desaparecen después de pocos días o pocas semanas de tratamiento.

##### **Algunos efectos adversos pueden ser graves y necesitan atención médica inmediata.**

*Estos efectos adversos son poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas) o raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)*

- Si tiene una erupción grave, o dificultades al respirar y mareos o hinchazón sobretodo en la cara y la garganta (signos de una reacción alérgica grave),
- Si experimenta una combinación de cualquiera de los siguientes síntomas: erupción, enrojecimiento de la piel, ampollas en los labios, ojos o boca, descamación de la piel, fiebre alta, síntomas gripales, ganglios linfáticos inflamados (signos de una reacción grave en la piel).
- Si nota una disminución pronunciada del volumen de orina (signo de un problema en el riñón),
- Si nota una combinación de somnolencia, dolor de la parte superior derecha del abdomen, color amarillento o más amarillento de la piel o los ojos y color oscuro en la orina (signos de problemas del hígado),
- Si nota dificultad para pensar, recordar información o resolver problemas, o está menos consciente o despierto o se siente adormilado y sin fuerzas (signos de un nivel alto de amoníaco en sangre, que pueden estar asociados con problemas de hígado o de riñón y provocar un cambio en la función cerebral),
- Si sufre vómitos con sangre y/o heces negras,
- Si sufre dolor abdominal frecuente, particularmente después de comer o tomar EXJADE,
- Si sufre ardor de estómago frecuente,
- Si tiene una pérdida parcial de visión,
- Si tiene dolor intenso en la parte alta del estómago (pancreatitis),

**Deje de tomar el medicamento e informe inmediatamente a su médico.**

##### **Algunos efectos adversos pueden llegar a ser graves.**

*Estos efectos adversos son poco frecuentes*

- Si tiene visión borrosa,
- Si pierde capacidad auditiva,

**informe a su médico tan pronto como sea posible.**

##### **Otros efectos adversos**

*Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)*

- Alteraciones en las pruebas de la función del riñón.

*Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)*

- Alteraciones gastrointestinales, como náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, hinchazón, estreñimiento, mala digestión.
- Erupciones
- Dolor de cabeza
- Alteraciones en las pruebas de la función del hígado
- Picor
- Alteraciones en las pruebas en la orina (proteína en la orina)

Si sufre alguno de estos efectos de forma grave, informe a su médico.

*Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)*

- Mareo
- Fiebre
- Dolor de garganta
- Hinchazón en brazos y piernas
- Cambios en el color de la piel
- Ansiedad
- Alteración del sueño
- Cansancio

Si sufre alguno de estos efectos de forma grave, informe a su médico.

**Frecuencia no conocida** (no puede calcularse a partir de los datos disponibles).

- Disminución del número de células implicadas en la coagulación de la sangre (trombocitopenia), del número de glóbulos rojos (empeoramiento de la anemia), del número de glóbulos blancos (neutropenia) o del número de todos los tipos de células de la sangre (pancitopenia)
- Pérdida de pelo
- Piedras en el riñón
- Baja producción de orina
- Rotura de la pared del estómago o intestino que puede ser dolorosa y provocar náuseas
- Dolor fuerte en la parte alta del estómago (pancreatitis)

Niveles anormales de ácido en la sangre

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de EXJADE**

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el sobre después de EXP y en el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- No utilice ningún envase que esté dañado o muestre signos de manipulación.
- Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de EXJADE**

El principio activo es deferasirox.

- Cada sobre de EXJADE 90 mg granulado contiene 90 mg de deferasirox.
- Cada sobre de EXJADE 180 mg granulado contiene 180 mg de deferasirox.
- Cada sobre de EXJADE 360 mg granulado contiene 360 mg de deferasirox.

Los demás componentes son celulosa microcristalina; crospovidona; povidona; estearato de magnesio; sílice coloidal anhidra; poloxámero.

**Aspecto de EXJADE y contenido del envase**

EXJADE granulado se presenta en sobres como granulado blanco hacia blanquecino.

Cada envase contiene 30 sobres.

Posible comercialización solamente de algunas dosis.

**Titular de la autorización de comercialización**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlanda

**Responsable de la fabricación**

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**België/Belgique/Belgien**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**Lietuva**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +370 5 269 16 50

**България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 2 489 98 28

**Luxembourg/Luxemburg**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**Česká republika**

Novartis s.r.o.  
Tel: +420 225 775 111

**Magyarország**

Novartis Hungária Kft.  
Tel.: +36 1 457 65 00

**Danmark**

Novartis Healthcare A/S  
Tlf: +45 39 16 84 00

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 26 37 82 555

**Eesti**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +372 66 30 810

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**España**

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Tel: +34 93 306 42 00

**Polska**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 375 4888

**France**

Novartis Pharma S.A.S.  
Tél: +33 1 55 47 66 00

**Hrvatska**

Novartis Hrvatska d.o.o.  
Tel. +385 1 6274 220

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Novartis Farma S.p.A.  
Tel: +39 02 96 54 1

**Κύπρος**

Novartis Pharma Services Inc.  
Τηλ: +357 22 690 690

**Latvija**

SIA "Novartis Baltics"  
Tel: +371 67 887 070

**Portugal**

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  
Tel: +351 21 000 8600

**România**

Novartis Pharma Services Romania SRL  
Tel: +40 21 31299 01

**Slovenija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +386 1 300 75 50

**Slovenská republika**

Novartis Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5542 5439

**Suomi/Finland**

Novartis Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

**Fecha de la última revisión de este prospecto:****Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

#### **ANEXO IV**

### **CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DE LAS CONDICIONES DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN**

## Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para deferasirox, las conclusiones científicas del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) son las siguientes:

De forma acumulada, en bibliografía, se han notificado 3 casos de interacciones medicamentosas entre busulfán y deferasirox que dieron lugar a una mayor exposición de busulfán (debido a una disminución del aclaramiento de busulfán). En un caso, la deferoxamina se administró de forma concomitante y no se realizó la retirada del fármaco. En los otros 2 casos, se notificaron retiradas positivas de la medicación concomitante. Se han propuesto algunos posibles mecanismos de la interacción medicamentosa, pero el mecanismo exacto, aún no está claro. Teniendo en cuenta que la exposición supratérmica a busulfán aumenta el riesgo de mucositis grave, síndrome obstructivo sinusoidal, convulsiones y fibrosis pulmonar, y en función de la evidencia disponible de una interacción entre busulfán y deferasirox, el PRAC concluyó que se debe actualizar la sección 4.5 de la ficha técnica.

Tras la presentación de la revisión de casos acumulados durante el periodo de referencia del presente IPS, se notificaron un total de 19 casos graves (13 casos pediátricos, 6 casos en adultos) de daño hepático/renal sin función previamente alterada que dio lugar a una hiperamonemia sin los factores de confusión pertinentes y que se consideraron relacionados, probablemente, con el tratamiento de deferasirox. En la mayoría de estos casos se notificó una evolución favorable al interrumpir deferasirox (7 casos de retirada positiva, 8 casos con mejoría tras la interrupción con deferasirox asociada con el tratamiento sintomático y 1 reexposición positiva). Todos los casos pediátricos, salvo uno, y todos los casos en adultos notificaron encefalopatía y/o cambios en los estados de consciencia/estado comatoso asociados en el contexto de una hiperamonemia. Con respecto a la pérdida de volumen en 3 de los casos pediátricos se notificaron vómitos como síntoma (entre los cuales se notificó un tratamiento de rehidratación) y un caso de deshidratación. Entre los casos pediátricos, 5 casos tuvieron un contexto infeccioso de enfermedad aguda: en un caso se notificó infección por adenovirus, en otro caso se notificó gastroenteritis previa con vómitos, mientras que en 3 casos se notificaron infecciones del tracto respiratorio superior entre los cuales 2 de ellos resultaron mortales con el virus respiratorio sincicial humano. Entre los 6 casos de pacientes adultos, en un caso se notificaron vómitos y en 2 casos se notificaron melenas como síntomas asociados. La pérdida de volumen podría haber agravado la insuficiencia hepática o renal, pero no puede ser la única causa del desarrollo de la hiperamonemia de la insuficiencia hepática o renal. Teniendo en cuenta los datos disponibles, el PRAC concluyó que se debe actualizar la advertencia actual sobre la función renal y hepática de la sección 4.4 de la ficha técnica para informar a los profesionales sanitarios sobre las formas graves de insuficiencia hepática y/o renal asociadas a alteraciones en la consciencia en el contexto de una encefalopatía hiperamoniémica, con especial hincapié en pacientes pediátrico, y en recomendar la determinación de niveles de amoníaco en pacientes que desarrollan cambios inexplicables en el estado mental. Además, se propone incluir una 2<sup>da</sup> nueva nota en la sección 4.8 de la ficha técnica de las reacciones adversas “trastornos de la función tubular renal” e “insuficiencia hepática” sobre los casos de encefalopatía hiperamoniémica y los cambios en la consciencia.

Por lo tanto, en vista de los datos presentados en el IPS revisado, el PRAC consideró que los cambios en la información del producto de los medicamentos que contienen deferasirox quedaban justificados.

El CHMP está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.



### **Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización**

De acuerdo con las conclusiones científicas para deferasirox, el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) deferasirox no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización.