

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	EXJADE ® 250 mg (Deferasirox)
<b>Forma farmacéutica:</b>	Comprimido dispersable
<b>Fortaleza:</b>	250 mg
<b>Presentación:</b>	Estuche por 2 blísteres de PA/PVC/AL con 14 comprimidos dispersables cada uno.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	NOVARTIS PHARMA SCHWEIZ AG, Risch, Suiza.
<b>Fabricante, país:</b>	NOVARTIS PHARMA STEIN AG, Stein, Suiza.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-09-215-V03
<b>Fecha de Inscripción:</b>	6 de noviembre de 2009
<b>Composición:</b>	
Cada comprimido dispersable contiene:	
Deferasirox	250,0 mg
Lactosa monohidratada	271,8 mg
<b>Plazo de validez:</b>	36 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 °C.

### Indicaciones terapéuticas:

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

Exjade también está indicado para el tratamiento de la sobrecarga crónica de hierro en pacientes con síndromes de talasemia no dependientes de transfusión de 10 años de edad y mayores.

### Contraindicaciones:

El aclaramiento de creatinina < 40 ml / min o creatinina sérica > 2 veces el límite superior normal para la edad.

Síndrome mielodisplásico de alto riesgo (MDS) de los pacientes y los pacientes con otras malignidades hematológicas y no hematológicas que no se espera beneficios de la terapia de quelación, debido a la rápida progresión de su enfermedad. Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes.

### Precauciones:

Ver Advertencias.

### Advertencias especiales y precauciones de uso:

La decisión de eliminar el hierro acumulado debe ser individualizada sobre la base de beneficios y riesgos de la terapia de quelación (ver sección DOSIS Y ADMINISTRACIÓN) clínica prevista.

Se debe tener precaución en pacientes de edad avanzada debido a una mayor frecuencia de reacciones adversas.

#### Renal

Subidas no progresivas de la creatinina sérica se han observado en pacientes tratados con Exjade por lo general dentro de los límites normales. Los casos de insuficiencia renal aguda se han reportado después del uso posterior a la comercialización de Exjade (ver sección Reacciones adversas del fármaco). Ha habido casos raros de insuficiencia renal aguda que requiere diálisis.

Se recomienda que la creatinina sérica y / o aclaramiento de creatinina evaluada por duplicado antes de iniciar la terapia y monitoreado mensualmente a partir de entonces.

Los pacientes con enfermedades renales preexistentes, o los pacientes que están recibiendo medicamentos que pueden deprimir la función renal puede estar en mayor riesgo de complicaciones y seguimiento semanal de la creatinina sérica y / o aclaramiento de creatinina se recomienda en el primer mes después del inicio o modificación del tratamiento, y luego mensualmente. Se debe tener precaución en pacientes con un aclaramiento de creatinina entre 40 y menos de 60 mL / min, especialmente en los casos en los que hay factores de riesgo adicionales que pueden perjudicar la función renal como la medicación concomitante, deshidratación o infecciones graves.

Tubulopatía renal ha sido reportada en pacientes tratados con Exjade. La mayoría de estos pacientes eran niños y adolescentes con beta- talasemia y los niveles séricos de ferritina < 1,500 microgramos / L.

Pruebas para la proteinuria deben realizarse mensualmente

Se debe tener cuidado para mantener la hidratación adecuada en pacientes que presenten diarrea o vómitos.

En pacientes adultos, la dosis diaria de Exjade puede reducirse en 10 mg / kg si el aumento no progresivo de la creatinina sérica de > 33 % por encima de la media de los valores previos al tratamiento se ve en dos visitas consecutivas, y no puede atribuirse a otras causas (ver sección DOSIS Y ADMINISTRACIÓN). Para los pacientes pediátricos, la dosis puede reducirse en 10 mg / kg si los niveles de creatinina sérica se elevan por encima del límite superior normal para la edad en dos visitas consecutivas.

Si hay un aumento progresivo de la creatinina en suero más allá del límite superior de la normalidad, Exjade debe ser interrumpido. El tratamiento con Exjade puede reiniciarse dependiendo de las circunstancias clínicas individuales.

#### Hepático

Exjade no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child- Pugh C) (ver sección DOSIS Y ADMINISTRACIÓN y sección de Farmacología clínica). Tratamiento Exjade se ha iniciado sólo en pacientes con niveles de transaminasas hepáticas basales de hasta 5 veces el límite superior del rango normal. La farmacocinética de deferasirox no fue influenciado por estos niveles de transaminasas. El deferasirox se elimina principalmente por glucuronidación y es mínimamente (aproximadamente 8 %) metabolizados por las enzimas del citocromo P450 oxidativo (ver sección Farmacología clínica).

Aunque poco frecuentes (0,3 %), las elevaciones de transaminasas por encima de 10 veces el límite superior del rango normal, sugestivo de la hepatitis, se han observado en los ensayos clínicos. Ha habido informes post-comercialización de la insuficiencia hepática en pacientes tratados con Exjade. La mayoría de los informes de los pacientes con insuficiencia hepática involucrada con morbilidades significativas, incluyendo cirrosis hepática y fallo

multiorgánico; desenlaces fatales se registraron en algunos de estos pacientes (ver sección Reacciones adversas del fármaco). Se recomienda que las transaminasas séricas, bilirrubina y fosfatasa alcalina pueden controlarse antes del inicio del tratamiento, cada 2 semanas durante el primer mes y después mensualmente. Si hay un incremento persistente y progresivo de los niveles de transaminasas séricas que no se pueden atribuir a otras causas, Exjade debe ser interrumpido. Una vez que la causa de las anomalías en las pruebas de función hepática se ha aclarado o después del retorno a los niveles normales, es prudente re- iniciar el tratamiento de Exjade a una dosis más baja seguido por una escala gradual de la dosis que puede ser considerada.

#### Trastornos de la sangre:

Han habido informes post- comercialización (tanto espontáneos como de los ensayos clínicos) de citopenias en pacientes tratados con Exjade. La mayoría de estos pacientes tenían trastornos hematológicos preexistentes que se asocian frecuentemente con insuficiencia de la médula ósea ver sección Reacciones adversas del fármaco). La relación de estos episodios al tratamiento con Exjade es incierto. En línea con la gestión clínica habitual de este tipo de trastornos hematológicos, los hemogramas deben ser monitoreados regularmente. La interrupción de la dosis del tratamiento con Exjade se debe considerar en pacientes que desarrollen citopenias inexplicables. La re - introducción de la terapia con Exjade puede ser considerada, una vez que la causa de la citopenia ha sido dilucidada.

#### Gastrointestinal

Irritación gastrointestinal puede ocurrir durante el tratamiento Exjade. Ulceración gastrointestinal superior y hemorragia se han reportado en los pacientes, incluidos los niños y adolescentes, recibiendo Exjade. Se han notificado casos raros de hemorragias gastrointestinales mortales, sobre todo en pacientes de edad avanzada que tenían neoplasias hematológicas avanzadas y / o bajos recuentos de plaquetas. Úlceras múltiples se han observado en algunos pacientes (ver sección Reacciones adversas del fármaco). Los médicos y los pacientes deben estar atentos a los signos y síntomas de úlceras gastrointestinales y la hemorragia durante el tratamiento con Exjade e iniciar rápidamente una evaluación y tratamiento adicional si se sospecha de una reacción adversa gastrointestinal grave.

Se debe tener precaución en pacientes que están tomando Exjade en combinación con medicamentos que potencial ulcerogénico conocido , como AINES , corticosteroides o bisfosfonatos orales , en pacientes tratados con anticoagulantes (ver sección INTERACCIONES ) , y en pacientes con un recuento de plaquetas  $< 50 \times 10^9 / L$ .

#### Reacciones de hipersensibilidad

Casos raros de reacciones de hipersensibilidad graves (como anafilaxis y angioedema) han sido reportados en pacientes que reciben Exjade, con la aparición de la reacción ocurrió en la mayoría de los casos durante el primer mes de tratamiento (ver sección Reacciones adversas del fármaco). Si las reacciones son graves, Exjade debe interrumpirse y el tratamiento médico debe ser adecuado.

#### Trastornos de la piel

Los casos de síndrome de Stevens -Johnson (SSJ) se notificaron durante el período post-comercialización. Si se sospecha de SJS Exjade debe interrumpirse.

Casos raros de eritema multiforme se han reportado durante el tratamiento Exjade.

Erupciones en la piel pueden aparecer durante el tratamiento Exjade. Para sarpullidos de gravedad leve a moderada, Exjade puede continuarse sin ajuste de dosis, ya que la erupción suele desaparecer espontáneamente. Para erupción más grave, donde puede ser necesaria la interrupción del tratamiento, Exjade puede ser reintroducido después de la resolución de la erupción, a una dosis más baja seguido por un escalado gradual de la dosis.

En casos severos esta reintroducción puede llevarse a cabo en combinación con un corto periodo de administración de esteroides orales.

#### Visión y audición

Los trastornos auditivos (disminución de la audición) y oculares (opacidad del cristalino) han sido reportados con el tratamiento Exjade (ver sección Reacciones adversas del fármaco). Se recomiendan pruebas auditiva y oftalmológicas (incluyendo el fondo de ojo) antes del inicio del tratamiento con Exjade y posteriormente a intervalos regulares (cada 12 meses). Si se observan anomalías, reducción de la dosis o interrupción pueden ser considerados.

#### Otras consideraciones

Al igual que con otros tratamientos quelantes de hierro, el riesgo de toxicidad de Exjade puede aumentar cuando las dosis inadecuadamente altas se dan en los pacientes con una carga de hierro baja o con niveles de ferritina sérica que son sólo ligeramente elevadas.

Exjade no se ha asociado con retraso del crecimiento en niños seguidos durante un máximo de 5 años en los ensayos clínicos. Sin embargo, como medida general de precaución, el peso corporal y el crecimiento longitudinal en pacientes pediátricos pueden ser monitoreados a intervalos regulares (cada 12 meses).

Exjade no debe combinarse con otros tratamientos quelantes de hierro ya que no se ha establecido la seguridad de tales combinaciones.

Los comprimidos contienen lactosa (1,1 mg de lactosa por cada mg de deferasirox). Este medicamento no se recomienda para los pacientes con problemas hereditarios poco frecuentes de intolerancia a la galactosa, de insuficiencia de lactasa de grave o de mala absorción de glucosa-galactosa.

#### **Efectos indeseables:**

##### Resumen del perfil de seguridad

En ensayos clínicos en pacientes con sobrecarga de hierro transfusional, las reacciones más frecuentes reportadas durante el tratamiento crónico con Exjade en pacientes adultos y pediátricos incluyen alteraciones gastrointestinales en un 26 % de los pacientes (principalmente náuseas, vómitos, diarrea o dolor abdominal) y erupción cutánea en aproximadamente el 7 % de los pacientes. Estas reacciones son dosis- dependientes, en su mayoría de leves a moderadas, generalmente transitorias y la mayoría se resuelven incluso si se continúa con el tratamiento. Leves aumentos, no progresivos de la creatinina sérica, sobre todo dentro de los límites normales, se producen en alrededor del 36 % de los pacientes. Estos son dependientes de la dosis, a menudo se resuelven espontáneamente y, a veces puede ser aliviado mediante la reducción de la dosis (ver sección Advertencias y precauciones).

En los ensayos clínicos en pacientes con sobrecarga de hierro transfusiones, se informaron elevaciones de transaminasas hepáticas en aproximadamente 2 % de los pacientes. Estos no eran dependientes de la dosis y la mayoría de estos pacientes tenían niveles elevados antes de recibir Exjade. Las elevaciones de transaminasas por encima de 10 veces el límite superior del rango normal, sugestivo de la hepatitis, fueron poco frecuentes (0,3 %). Ha habido informes post-comercialización de la insuficiencia hepática en pacientes tratados con Exjade. La mayoría de los casos de insuficiencia hepática participan pacientes con comorbilidades significativas, incluyendo cirrosis hepática y fallo multiorgánico; desenlaces fatales se registraron en algunos de estos pacientes.

En un estudio doble ciego de 1 año, aleatorizado, controlado con placebo, en pacientes con síndromes de talasemia no dependientes de transfusiones y la sobrecarga de hierro, diarrea (9,1 %), rash (9,1 %) y las náuseas (7,3 %) fueron los de estudio más frecuentes eventos adversos relacionados con el fármaco notificadas por los pacientes que recibieron 10 mg / kg / día de Exjade. Se informaron los valores de aclaramiento de creatinina sérica y

creatinina anormales en 5,5 % y 1,8 %, respectivamente, de los pacientes que recibieron 10 mg / kg / día de Exjade. Las elevaciones de transaminasas hepáticas superior a 2 veces la línea de base y 5 veces el límite superior de lo normal se registraron en el 1,8% de los pacientes tratados con 10 mg / kg / día de Exjade.

Al igual que con otros tratamientos quelantes de hierro, la pérdida de audición de alta frecuencia y opacidades lenticulares (cataratas tempranas) se han observado con poca frecuencia en pacientes tratados con Exjade (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Las siguientes reacciones adversas a los medicamentos, que se enumeran en la Tabla 1, se han reportado en los estudios clínicos después del tratamiento con Exjade. Las reacciones adversas se clasifican a continuación, utilizando la siguiente convención : muy frecuentes (  $\geq 1 / 10$  ) , frecuentes (  $\geq 1 / 100$  ,  $< 1 / 10$  ) , poco frecuentes (  $\geq 1 / 1,000$  ,  $< 1 / 100$  ); poco frecuentes (  $\geq 1 / 10000$  ,  $< 1 / 1,000$  ) , muy raras (  $< 1 / 10,000$  ) . Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Resumen tabulado de las reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos

**Tabla 1 Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos**

<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Infrecuente	Ansiedad, trastornos del sueño
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Frecuente	Cefalea
Infrecuente	Mareo
<b>Trastornos oculares</b>	
Infrecuente	Cataratas prematuras, maculopatía
Raro	Neuritis óptica
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>	
Infrecuente	Pérdida de audición
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</b>	
Infrecuente	Dolor laringofaríngeo
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Frecuente	Diarrea, estreñimiento, vómitos, náuseas, dolor abdominal, distensión abdominal, dispepsia
Infrecuente	Hemorragia gastrointestinal, úlcera gástrica (incluidas las úlceras múltiples), úlcera duodenal, gastritis
Raro	Esofagitis
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
Frecuente	Aumento de transaminasas
Infrecuente	Hepatitis, colelitiasis

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

Frecuente	Exantema, prurito
Infrecuente	Trastorno de la pigmentación
Raro	Eritema multiforme

**Trastornos renales y urinarios**

Muy frecuente	Aumento de creatinina en sangre
Frecuente	Proteinuria
Infrecuente	Tubulopatía renal (síndrome de Fanconi)

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

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

Listado de reacciones adversas a los medicamentos de postcomercialización.

**Informes espontáneos**

Las reacciones adversas notificadas espontáneamente, presentadas en la Tabla 2, se presentan de manera voluntaria y no siempre es posible establecer de forma fiable la frecuencia o la relación causal con la exposición al fármaco.

Tabla 2: Reacciones adversas derivadas de los informes espontáneos  
Trastornos renales y urinarios

La insuficiencia renal aguda (creatinina sérica aumenta su mayoría  $\geq 2x$  límite superior de lo normal, y por lo general reversible después de la interrupción del tratamiento), nefritis tubulointersticial

**Tabla 2 Reacciones adversas procedentes de notificaciones espontáneas****Trastornos renales y urinarios**

Insuficiencia renal aguda (principalmente aumento de creatinina sérica igual o superior ( $\geq$ ) al doble del límite superior del intervalo normal de valores y generalmente reversible tras interrumpir el tratamiento), nefritis tubulointersticial

**Trastornos hepatobiliares**

Insuficiencia hepática

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

Vasculitis leucocitoclástica, urticaria, alopecia

**Trastornos del sistema inmunitario**

Reacciones de hipersensibilidad (como anafilaxia y angioedema)

Han habido informes post- comercialización (tanto espontáneos como de los ensayos clínicos) de citopenias, incluyendo neutropenia, trombocitopenia y anemia agravada en los pacientes tratados con Exjade. La mayoría de estos pacientes tenían trastornos hematológicos preexistentes que se asocian frecuentemente con insuficiencia de la médula

ósea (ver sección Advertencias y precauciones). La relación de estos episodios al tratamiento con Exjade es incierta.

#### Población pediátrica

#### Tubulopatía renal

La Tubulopatía renal se ha reportado en pacientes tratados con Exjade. La mayoría de estos pacientes eran niños y adolescentes con beta-talasemia y los niveles séricos de ferritina fue de <1,500 microgramos / L.

### **Posología y método de administración:**

#### Sobrecarga de hierro transfusional

Se recomienda iniciar el tratamiento con Exjade después de la transfusión de unas 20 unidades de concentrado de eritrocitos (esto es, unos 100 ml/kg) o cuando la monitorización clínica indique la presencia de una sobrecarga crónica de hierro (p. ej., ferritina sérica >1000 µg/l). Las dosis (en mg/kg) deben calcularse y redondearse al tamaño más próximo de comprimido entero.

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

#### Dosis inicial

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

Una dosis diaria inicial de 30 mg / kg puede ser considerada para pacientes que reciben más de 14 ml / kg / mes de concentrado de hematíes (aproximadamente > 4 unidades / mes para un adulto), y para los que el objetivo es la reducción de la sobrecarga de hierro.

Una dosis diaria inicial de 10 mg / kg puede ser considerada para pacientes que reciben menos de 7 ml / kg / mes de concentrado de hematíes (aproximadamente < 2 unidades / mes para un adulto), y para los que el objetivo es el mantenimiento del cuerpo del nivel de hierro.

Para pacientes que estén bien en el tratamiento con deferoxamina, una dosis inicial de Exjade que sea numéricamente la mitad de la dosis de deferoxamina podría ser considerado (por ejemplo, un paciente que recibe 40 mg / kg / día de deferoxamina durante 5 días a la semana (o equivalente) podría ser transferido a una dosis diaria inicial de 20 mg / kg / día de Exjade).

#### Ajuste de dosis

Se recomienda que la ferritina sérica puede ser controlada todos los meses y que la dosis de Exjade se ajusta si es necesario cada 3 a 6 meses sobre la base de las tendencias de la ferritina sérica. Ajustes de la dosis pueden hacerse en pasos de 5 a 10 mg / kg y se deben adaptar a la respuesta individual de la paciente y los objetivos terapéuticos (mantenimiento o reducción de la carga de hierro). En pacientes no controlados adecuadamente con la dosis de 30 mg / kg (por ejemplo, los niveles de ferritina sérica persistentemente por encima de 2500 microgramos / L y no muestran una tendencia decreciente en el tiempo), dosis de hasta 40 mg / kg puede ser consideradas. Las dosis superiores a 40 mg / kg no se recomiendan porque sólo hay una experiencia limitada con dosis superiores a este nivel.

En los pacientes cuya ferritina de nivel sérico ha alcanzado el objetivo (por lo general entre 500 y 1000 microgramos / L), reducciones de la dosis en etapas de 5 a 10 mg / kg de peso se deben considerar para mantener los niveles de ferritina sérica en el rango. Si la ferritina sérica disminuye de forma mantenida por debajo de 500 microgramos / L, se realiza una interrupción del tratamiento. Al igual que con otros tratamientos quelantes de hierro, el riesgo de toxicidad de Exjade puede aumentar cuando las dosis inadecuadamente altas se

dan en los pacientes con una carga de hierro baja o con niveles de ferritina sérica que son sólo ligeramente elevada (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES) .

Síndromes de talasemia de transfusiones no dependientes:

Dosis

La terapia de quelación debe iniciarse únicamente cuando exista evidencia de sobrecarga de hierro (concentración hepática de hierro (LIC)  $\geq 5$  mg Fe / g de peso seco (ps) o ferritina sérica consistentemente  $> 800$  microgramos / L). En pacientes sin evaluación LIC, se debe tener cuidado durante la terapia de quelación para reducir al mínimo el riesgo de un exceso de quelación.

Dosis inicial

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

Ajuste de dosis

Se recomienda que la ferritina sérica debe ser controlada cada mes. Cada 3 a 6 meses de tratamiento, se considera que un aumento de la dosis se incrementa de 5 a 10 mg / kg si LIC del paciente es Ferritina  $\geq 7$  mg Fe / g ps, o suero es consistentemente  $> 2.000$  Ug / L y no muestra una tendencia a la baja, y el paciente está tolerando bien el medicamento. No se recomiendan dosis superiores a 20 mg / kg porque no hay experiencia con dosis superiores en los pacientes con síndromes de talasemia de transfusiones no dependientes.

En pacientes en los que no se evaluó LIC y la ferritina sérica es  $\leq 2,000$  microgramos / l, la dosis no debe superar los 10 mg / kg.

Para los pacientes en los que la dosis se aumentó a  $> 10$  mg / kg, se recomienda reducir la dosis a 10 mg / kg o menos cuando LIC es  $< 7$  mg Fe / g ps o ferritina sérica es  $\leq 2,000$  microgramos / L.

Una vez que el nivel de hierro en el cuerpo es satisfactorio (LIC  $< 3$  mg Fe / g ps o ferritina sérica  $< 300$  microgramos / L), el tratamiento debe ser interrumpido. El tratamiento debe reiniciarse cuando hay pruebas de seguimiento clínico que la sobrecarga férrica es crónica.

Sobrecarga de hierro transfusional y síndromes de talasemia de transfusiones: no dependiente:

Poblaciones Especiales:

Pacientes con insuficiencia renal:

El tratamiento con Exjade se debe utilizar con precaución en pacientes con niveles de creatinina sérica por encima del límite superior apropiado para la edad de la gama normal. Atención especial se debe utilizar en pacientes con aclaramiento de creatinina entre 40 y menos de 60 mL / min, especialmente en los casos en los que hay factores de riesgo adicionales que pueden perjudicar la función renal como la medicación concomitante, deshidratación o infecciones graves. Las recomendaciones de dosis iniciales para pacientes con insuficiencia renal son los mismos que los descritos anteriormente. La creatinina sérica debe ser monitoreada mensualmente en todos los pacientes y si las dosis diarias necesarias se pueden reducir en 10 mg / kg (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Pacientes con insuficiencia hepática:

Exjade se ha estudiado en ensayos clínicos en pacientes con insuficiencia hepática. Para los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child- Pugh B), la dosis inicial debe reducirse aproximadamente en un 50 %. Exjade no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child- Pugh C) (ver sección Advertencias y precauciones y sección de Farmacología clínica). La función hepática en todos los pacientes debe controlarse antes del inicio del tratamiento, cada 2 semanas durante el primer mes y posteriormente cada mes (ver sección Advertencias y precauciones).



### Pacientes Pediátricos:

Las recomendaciones de dosificación para pacientes pediátricos son iguales que para los pacientes adultos. Los cambios en el peso de los pacientes pediátricos en el tiempo deben ser tenidos en cuenta en el cálculo de la dosis.

### Pacientes ancianos

Las recomendaciones de dosificación para los pacientes de edad avanzada son los mismos como se describió anteriormente. En los ensayos clínicos, los pacientes de edad avanzada experimentaron una mayor frecuencia de reacciones adversas que los pacientes jóvenes y deben ser vigilados de cerca por las reacciones adversas lo que pueden requerir un ajuste de la dosis.

### Forma de administración

Exjade se debe tomar una vez al día con el estómago vacío por lo menos 30 minutos antes de comer, preferentemente a la misma hora cada día. Los comprimidos se dispersaron por agitación en un vaso de agua o de manzana o jugo de naranja (100 a 200 ml) hasta que se obtiene una suspensión fina. Después de la suspensión se traga, los residuos se deben volver a suspender en un pequeño volumen de agua o jugo y con saliva. Los comprimidos no deben masticarse o tragarse enteros. La dispersión en bebidas carbonatadas y la leche no se recomienda debido a la formación de espuma y dispersión lenta, respectivamente.

### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

Agentes que pueden disminuir la exposición sistémica Exjade:

En un estudio con voluntarios sanos, la administración concomitante de Exjade (dosis única de 30 mg / kg) y el potente UDP- glucuronosiltransferasa (UGT) rifampicina inductor (dosis repetidas de 600 mg / día) resultó una disminución de la exposición a deferasirox en un 44 % (IC del 90 %: 37 % a 51 %). Por lo tanto, el uso concomitante de Exjade con inductores potentes de UGT (por ejemplo, rifampicina, fenitoína, fenobarbital, ritonavir) puede resultar en una disminución de la eficacia Exjade. Si Exjade y un inductor potente de UGT se utilizan de forma concomitante, el aumento de la dosis de Exjade debe considerarse en base a la respuesta clínica a la terapia.

### Interacción con los alimentos

La biodisponibilidad de deferasirox aumentó en grado variable cuando se administró con alimentos. Por lo tanto, Exjade debe tomarse con el estómago vacío por lo menos 30 minutos antes de comer , preferentemente a la misma hora cada día ( ver sección DOSIS Y ADMINISTRACIÓN) .

### Interacción con midazolam y otros agentes metabolizados por el CYP3A4

En un estudio con voluntarios sanos, la administración concomitante de Exjade y midazolam (sustrato de CYP3A4) resultó en una disminución de la exposición de midazolam en un 17 % (IC del 90 %: 8% a 26 %). En el entorno clínico, este efecto puede ser más pronunciado. Por lo tanto, debido a una posible disminución de la eficacia, se debe tener precaución cuando se combina deferasirox con sustancias metabolizadas a través de CYP3A4 (por ejemplo, ciclosporina, simvastatina, anticonceptivos hormonales).

### Interacción con repaglinida y otros agentes metabolizados por CYP2C8

En un estudio con voluntarios sanos , la administración concomitante de Exjade ( dosis repetidas de 30 mg / kg / día ) y la repaglinida sustrato CYP2C8 (dosis única de 0,5 mg) produjo un aumento de la AUC de repaglinida y la C<sub>máx</sub> en un 131 % ( IC 90% : 103 % a 164 % ) y 62 % ( IC del 90 % : 42 % a 84 % ) , respectivamente . Cuando Exjade y repaglinida se utilizan de forma concomitante, se debe realizar una cuidadosa monitorización de los niveles de glucosa. Una interacción entre Exjade y otros sustratos de CYP2C8 como paclitaxel no se puede excluir.

La interacción con la teofilina y otros agentes metabolizados por el CYP1A2

En un estudio con voluntarios sanos, la administración concomitante de Exjade (dosis repetida de 30 mg / kg / día) y la teofilina sustrato de CYP1A2 (dosis única de 120 mg) produjo un aumento del AUC de teofilina por 84 % (IC del 90 %: 73 % a 95 %). La dosis única Cmax no se vio afectada, pero se espera un aumento de la teofilina Cmax a ocurrir con la administración crónica. Cuando Exjade y teofilina se utilizan de forma concomitante, el seguimiento de la concentración de teofilina y la posible reducción de la dosis de teofilina debe ser considerado. Una interacción entre Exjade y otros sustratos CYP1A2 puede ser posible.

Otra Información

No se observó ninguna interacción entre Exjade y digoxina en voluntarios sanos.

La administración concomitante de Exjade y vitamina C no se ha estudiado formalmente. Las dosis de vitamina C hasta 200 mg por día no se han asociado con reacciones adversas.

Interacciones anticipadas que resultan en un uso concomitante no recomendado

La administración concomitante de Exjade y preparados antiácidos que contienen aluminio no se ha estudiado formalmente. Aunque deferasirox tiene una afinidad menor para el aluminio que para el hierro, las tabletas de Exjade no deben ser tomadas con preparados antiácidos que contienen aluminio.

La administración concomitante de Exjade con medicamentos de potencial ulcerogénico conocido, como AINEs , corticosteroides o bisfosfonatos orales, y el uso de Exjade en pacientes que reciben anticoagulantes puede aumentar el riesgo de irritación gastrointestinal ( ver sección Advertencias y precauciones ) .

### **Uso en Embarazo y lactancia:**

Mujeres en edad fértil

Los estudios en animales mostraron que deferasirox no fue teratogénico en ratas o conejos, pero causó un aumento de la frecuencia de variaciones esqueléticas y nacimiento de crías muertas en ratas a altas dosis fueron gravemente tóxicas para la madre. Deferasirox no causó otros efectos sobre la fertilidad o la reproducción (ver sección DATOS DE SEGURIDAD NO CLÍNICA). El riesgo potencial en humanos es desconocido.

Se debe tener precaución cuando se combina deferasirox con anticonceptivos hormonales que se metabolizan a través de CYP3A4 debido a una posible disminución de la eficacia de los anticonceptivos (véase el apartado INTERACCIONES).

Fertilidad

EXJADE no afectó la fertilidad o la reproducción en estudios en ratas incluso a dosis tóxicas (ver sección de datos preclínicos de seguridad)

Embarazo

No existen datos clínicos sobre embarazos de riesgo para deferasirox. Los estudios en animales han mostrado cierta toxicidad reproductiva a dosis tóxicas para la madre (ver sección de datos no clínicos de seguridad). El riesgo potencial en humanos es desconocido. Como medida de precaución, se recomienda que Exjade no deba utilizarse durante el embarazo a menos que sea estrictamente necesario.

Amamantamiento

En estudios con animales, se observó que deferasirox fue rápida y ampliamente secretado en la leche materna. No se observaron efectos en las crías a dosis no tóxicas de deferasirox. No se sabe si deferasirox se excreta en la leche humana. No se recomienda la lactancia materna mientras se toma Exjade.

### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

No se han realizado estudios sobre los efectos de Exjade sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Los pacientes que experimentan el efecto adverso poco frecuente de vértigo deben tener precaución al conducir o manejar maquinaria.

**Sobredosis:**

Se han notificado casos de sobredosis (de 2 a 3 veces la dosis prescrita por varias semanas). En un caso, trajo como consecuencia una hepatitis subclínica que se resolvió sin consecuencias a largo plazo después de una interrupción de la dosis. Las dosis únicas de 80 mg / kg de peso en pacientes talasémicos sobrecargados de hierro han sido tolerados, con sólo leves náuseas y diarrea. Las dosis únicas de hasta 40 mg / kg de peso en sujetos normales han sido bien toleradas.

Signos agudos de sobredosis pueden incluir náuseas, vómitos, dolor de cabeza y diarrea. La sobredosis puede ser tratada mediante la inducción de la émesis o lavado gástrico y con un tratamiento sintomático.

**Propiedades farmacodinámicas:****Mecanismo de acción**

Deferasirox es un quelante activo por vía oral que es altamente selectivo para el hierro (III). Es un ligando tridentado que se une al hierro con una alta afinidad en una relación de 02:01. El deferasirox promueve la excreción de hierro, principalmente en las heces. El deferasirox tiene una baja afinidad para el zinc y el cobre, y no causa constantes bajos niveles séricos de estos metales.

**Farmacodinamia (PD)**

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

Exjade se ha investigado en pacientes adultos y pediátricos (de 2 años y mayores) con sobrecarga crónica de hierro debida a transfusiones sanguíneas. Las condiciones subyacentes que requerían transfusión incluyeron beta-talasemia, anemia de células falciformes y otras anemias congénitas y adquiridas (síndromes mielodisplásicos, síndrome de Diamond-Blackfan, anemia aplásica y otras anemias muy raras).

El tratamiento diario con Exjade a dosis de 20 y 30 mg / kg de peso durante un año en adultos con transfusiones frecuentes, y los pacientes pediátricos con beta-talasemia condujo a reducciones en los indicadores de hierro corporal total, la concentración hepática de hierro se redujo en unos -0,4 y -8,9 mg Fe / g de hígado (peso seco de la biopsia) promedio, respectivamente, y la ferritina en suero se redujo en unos -36 y -926 microgramos / l promedio, respectivamente.

A estas mismas dosis las proporciones de excreción de hierro: la ingesta de hierro fue de 1,02 (que indica un balance neto de hierro) y 1,67 (que indica eliminación neta de hierro), respectivamente.

Exjade indujo respuestas similares en pacientes de hierro sobrecargados con otras anemias. Las dosis diarias de 10 mg / kg de peso durante un año deben mantener hierro y los niveles séricos de ferritina en el hígado, e inducir el balance neto de hierro en pacientes que reciben transfusiones frecuentes o transfusiones de intercambio (ver sección DOSIS Y ADMINISTRACIÓN). La ferritina sérica evaluada con monitoreo mensual refleja los cambios en la concentración de hierro en el hígado indicando que las tendencias en la ferritina sérica puede utilizarse para monitorear la respuesta a la terapia.

En los pacientes con depósito de hierro cardíaco (MRI T2 \* < 20 ms), se muestra el tratamiento con Exjade para eliminar el hierro cardíaco como lo demuestra las mejoras progresivas en T2 \* Valores por encima de 3 años de observación. En los pacientes sin deposición cardíaca, el Exjade ha demostrado prevenir el depósito de hierro cardíaco clínicamente relevante (mantenimiento de T2 \* en > 20 ms) más de 1 año de observación, a pesar de una exposición significativa con transfusión permanente.

En pacientes con síndromes no dependiente de transfusión talasémica y de sobrecarga de hierro, el tratamiento con Exjade a una dosis de 10 mg / kg / día durante un año a dado lugar a una reducción en la concentración media hepática de hierro de la línea de base por -3,80 mg de Fe / g ps, mientras que se observó un aumento de 0,38 mg de Fe / g de peso seco en los pacientes tratados con placebo. Además, el tratamiento con Exjade a una dosis de 10 mg / kg / día durante un año condujo a una reducción en la ferritina sérica media de la línea de base por -222,0 microgramos / L, mientras que se observó un aumento de 114,5 microgramos / L en los pacientes tratados con el placebo.

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

#### **Absorción**

Deferasirox se absorbe después de la administración oral con un tiempo medio hasta la concentración plasmática máxima (tmax) de alrededor de 1,5 a 4 horas. La biodisponibilidad absoluta (AUC) de deferasirox desde los comprimidos de EXJADE es de un 70 % en comparación con una dosis intravenosa. La exposición total (AUC) fue aproximadamente el doble cuando se tomó con un desayuno rico en grasas (contenido de grasa > 50 % de las calorías) y de un 50 % cuando se tomó con un desayuno estándar. La biodisponibilidad (AUC) de deferasirox aumentó ligeramente (aprox. 13 a 25 %) y son más elevados cuando se toma 30 minutos antes de las comidas con un contenido normal o alto contenido de grasa. La exposición total (AUC) de deferasirox cuando se toma después de la dispersión de las tabletas en el jugo de naranja o jugo de manzana era equivalente a la exposición después de la dispersión en agua (proporciones de AUC relativos de 103 % y 90 %, respectivamente).

#### **Distribución**

El deferasirox es altamente distribuido (99 %) en las proteínas o las proteínas plasmáticas, casi exclusivamente en suero de albúmina, y cuenta con un pequeño volumen de distribución de aproximadamente 14 L en adultos.

#### **Biotransformación**

La glucuronidación es la principal vía de metabolización del deferasirox, con posterior excreción biliar. Desconjugación de glucuronidatos en el intestino y posterior reabsorción (ciclo enterohepático) es muy probable que se produzca. El deferasirox se glucuroniza principalmente por UGT1A1 y, en menor medida UGT1A3. CYP450 catalizada metabolismo (oxidativo) de deferasirox parece ser de menor importancia en los seres humanos (alrededor del 8 %). No se observó ninguna inhibición del metabolismo de deferasirox por la hidroxiurea in vitro. El deferasirox se somete a reciclado enterohepático. En un estudio con voluntarios sanos, la administración de colestiramina después de una sola dosis de deferasirox resultó tener una disminución del 45 % en la exposición de deferasirox (AUC).

#### **Eliminación**

El 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 (t1 / 2) varió de 8 a 16 horas.

#### **Linealidad / no – linealidad**

La C<sub>max</sub> y el AUC -24h de deferasirox aumentan linealmente con la dosis en condiciones de estado estacionario. Tras la exposición de dosis múltiples aumenta con un factor de acumulación de 1,3 a 2,3.

#### Poblaciones especiales

##### Pacientes pediátricos

La exposición global de los adolescentes (12 a ≤ 17 años) y niños (2 a <12 años) para deferasirox después de dosis únicas y múltiples fue menor que en los pacientes adultos. En los niños la exposición de menos de 6 años de edad fue de un 50 % más bajo que en los adultos. Dado que la dosis se ajusta de forma individual según la respuesta, no se espera que tenga consecuencias clínicas.

##### Género

Las mujeres tienen un aclaramiento aparente moderadamente menor (un 17,5 %) para deferasirox comparado con los varones. Dado que la dosis se ajusta de forma individual según la respuesta, no se espera que tenga consecuencias clínicas.

##### Pacientes ancianos

La farmacocinética de deferasirox no se ha estudiado en pacientes de edad avanzada (65 años o más).

##### Insuficiencia renal o hepática

La farmacocinética de deferasirox no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal.

El AUC promedio de deferasirox en 6 sujetos con insuficiencia hepática leve (Child- Pugh A) aumentó un 16 % con respecto a la que se encuentra en 6 sujetos con función hepática normal, mientras que el AUC media de deferasirox en 6 sujetos con insuficiencia hepática moderada (Child- Pugh B) aumentó un 76 % con respecto a la que se encuentra en 6 sujetos con función hepática normal. La C<sub>max</sub> media de deferasirox en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada aumentó un 22 % con respecto a la observada en sujetos con función hepática normal. El impacto de la insuficiencia hepática grave (Child- Pugh C) se evaluó en un solo tema (véase la sección Dosis y administración y el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). La farmacocinética de deferasirox no fue influenciada por los niveles de transaminasas hepáticas de hasta 5 veces el límite superior del rango normal.

#### ESTUDIOS CLÍNICOS

Un ensayo abierto, aleatorizado, de fase III, estudio de control activo de comparación para comparar Exjade y Desferal (deferroxamina) se llevó a cabo en pacientes con beta-talasemia y hemosiderosis transfusional. Los pacientes ≥ 2 años de edad fueron asignados aleatoriamente en una proporción 1:1 para recibir ya sea Exjade oral en dosis iniciales de 5 , 10, 20 o 30 mg / kg de peso una vez al día o subcutánea Desferal ( deferroxamina ) a dosis iniciales de 20 a 60 mg / kg de peso durante al menos 5 días a la semana basándose en la concentración hepática de hierro ( LIC ) en la línea de base ( 2 a 3, > 3 a 7 , > 7 a 14 y > 14 mg de Fe / g de peso ( DW ) ) . Los pacientes asignados al azar para deferroxamina que tenían valores LIC < 7 mg Fe / g les permitió continuar con la dosis de deferroxamina antes, a pesar de que la dosis puede haber sido superior a la especificada en el protocolo.

LIC se evaluó al inicio del estudio y después de 12 meses de terapia por biopsia del hígado o de forma no invasiva por susceptometry biomagnetic . La variable principal de eficacia, se definió como una reducción en el LIC de ≥ 3 mg Fe / g ps para la base de línea los valores ≥ 10 mg Fe / g ps, la reducción de los valores basales entre 7 y < 10 a < 7 mg Fe / g dw, o el mantenimiento o la reducción de los valores de referencia < 7 mg Fe / g ps. Exjade debía ser declarada no inferior a la deferroxamina si el límite inferior del intervalo de confianza del 95 % (a doble cara) de la diferencia en las tasas de éxito fue superior a 15%.

En total, 586 pacientes fueron asignados al azar. Las demografías estaban bien equilibradas. Cincuenta y uno por ciento de los pacientes eran < 16 años de edad. El porcentaje de éxito fue del 52,9% para Exjade y 66,4% para la deferoxamina con una diferencia de -13,5 en las tasas de éxito y un IC del 95 % de [-21,6, -5,4]. La no inferioridad respecto a deferoxamina no se logró debido a que el límite inferior del intervalo de confianza fue por debajo de -15 %.

Esto se atribuye al desequilibrio de la dosis especificado en el protocolo en la dosis real en las dos cohortes de dosis más bajas de la deferoxamina brazo (Tabla 3). Sin embargo, de no inferioridad se demostró en un grupo de pacientes con niveles basales de LIC  $\geq 7$  mg Fe / g ps que se distribuirá entre los grupos de dosis más altas (dosis de Exjade de 20 o 30 mg / kg y la dosis de deferoxamina  $\geq 35$  mg / kg). Las tasas con Exjade y deferoxamina fueron 58,6 % y 58,9 %, respectivamente, y el límite inferior del intervalo de confianza del 95 % (-10,2 %) fue superior al umbral de no inferioridad del -15 %.

En los pacientes con LIC  $\geq 7$  mg Fe, se observó / g ps tratados con Exjade 20 a 30 mg / kg por día a una reducción estadísticamente significativa en el LIC de la línea de base ( $-5,3 \pm 8,0$  mg Fe / g ps,  $p < 0,001$ , t-test), que no fue estadísticamente significativa diferente de deferoxamina ( $-4,3 \pm 5,8$  mg Fe / g ps,  $p = 0,367$ ). También se observaron efectos dependientes de la dosis en la ferritina sérica y en la proporción de la ingesta de la excreción / hierro de la dosis de Exjade de 5 a 30 mg / kg de peso (Tabla 3).

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

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

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

En dicho estudio se trataron 184 pacientes en total: 85 pacientes con betatalasemia y 99 pacientes con otras anemias congénitas o adquiridas (síndromes mielodisplásicos,  $n=47$ ; síndrome de Diamond-Blackfan,  $n=30$ ; otros,  $n=22$ ). El diecinueve por ciento de los pacientes eran menores de 16 años de edad (<16) y el 16% de ellos tenía como mínimo 65

años de edad ( $\geq 65$ ). Treinta y siete pacientes no habían recibido tratamiento quelante con anterioridad.

En la población total, el porcentaje de éxito (50,5%) no fue significativamente mayor que el 50% desde el punto de vista estadístico. Ello se atribuyó al hecho de que las dosis de 5 y 10 mg/kg no llegaban a compensar la tasa de absorción de hierro procedente de las transfusiones sanguíneas. No obstante, en los pacientes con CHH  $\geq 7$  mg de Fe/g de p.s. de quienes se dispuso de las cifras iniciales y finales de CHH y que recibieron dosis de entre 20 y 30 mg/kg de Exjade al día, el porcentaje de éxito fue del 58,5% [ $p=0,022$  (50,3; 66,6)] y se apreció una disminución estadísticamente significativa de la CHH absoluta desde el inicio hasta el final del estudio ( $-5,5 \pm 7,4$  mg de Fe/g de p.s.,  $p < 0,001$ , prueba de la t de Student). También se apreció un efecto dependiente de la dosis en la ferritina sérica y el cociente de eliminación/absorción de hierro con las dosis de entre 5 y 30 mg/kg al día.

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

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

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

Los pacientes de la cohorte de tratamiento del estudio principal de 1 año de duración tuvieron la posibilidad de participar en dos prolongaciones (del estudio) de 1 año de duración. A lo largo de los tres años que duró el período de tratamiento hubo un aumento estadísticamente significativo ( $p < 0,0001$ ), progresivo y clínicamente importante de la media geométrica del T2\* cardíaco desde el inicio en general, tanto en el subgrupo con sobrecarga cardíaca grave, que se asocia a un riesgo elevado de insuficiencia cardíaca (T2\*  $> 5$  a  $< 10$

ms), como en el subgrupo con sobrecarga de hierro entre leve y moderada (T2\* 10 a <20 ms) (Tabla 4). El uso del cociente de medias geométricas reveló que el aumento de T2\*, con respecto al valor inicial, fue del 43% en todos los pacientes, del 37% en el subgrupo con T2\* >5 a <10 ms y del 46% en el subgrupo con T2\* de 10 a <20 ms. El tratamiento continuo con Exjade en dosis >30 mg/kg/día durante 3 años redujo eficazmente el hierro cardíaco en los pacientes con talasemia mayor y siderosis miocárdica, a juzgar por el número de pacientes en quienes se observó una normalización del T2\* o una mejora de categoría asociada a un menor riesgo de insuficiencia cardíaca (Tabla 5).

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

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

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

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

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

Un estudio aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo para comparar Exjade y el placebo se llevó a cabo en pacientes con síndromes de talasemia no dependientes de transfusiones y la sobrecarga de hierro. De los pacientes ≥ 10 años de edad fueron incluidos en el estudio en una aleatorización 2:1:2:1 para recibir Exjade 5 mg / kg / día o Exjade 10 mg / kg / día o placebo.

La transfusión de la independencia de los pacientes fue confirmado por el hecho de que las transfusiones de sangre 6 meses antes del inicio del estudio no se les permiten y se excluyeron los pacientes, si un programa de transfusiones regulares fue anticipada durante el estudio. La sobrecarga de hierro se diagnostica mediante una ferritina sérica > 300



microgramos / L (dos valores consecutivos por lo menos 14 días de diferencia el uno del otro) y LIC  $\geq$  5 mg Fe / g p se mide por R2 MRI en el cribado. Todos los pacientes con síndromes de talasemia no dependientes de transfusiones se les permitió con la excepción de pacientes con HBS- variantes o aquellos cuya condición clínica permitido flebotomía.

En total, 166 pacientes fueron asignados al azar. Los estudios demográficos estaban bien equilibrados. La base principal de la enfermedad fue beta- talasemia intermedia en 95 (57,2%) pacientes y HbE beta- talasemia en 49 (29,5%) pacientes. El criterio de valoración principal de la eficacia de los cambios en la concentración de hierro en el hígado (LIC) desde el inicio hasta la semana 52 fue estadísticamente significativa a favor de los dos grupos de tratamiento Exjade comparación con el placebo (Tabla 6). Además, se observó un efecto de dosis estadísticamente significativa de Exjade en favor de la dosis de 10 mg / kg / día.

**Tabla – 6: Análisis primario de eficacia: Análisis de covarianza de cambio absoluto en la concentración hepática de hierro (mg Fe / g ps) entre el momento basal y la semana 52 (Serie completa de análisis)**

	Exjade 5 mg/kg/day (N=55)	Exjade 10 mg/kg/day (N=55)	Placebo (N=56)
Change from baseline			
Number of evaluable patients	51	54	54
Least squares mean	-1.95	-3.80	0.38
Standard error	0.500	0.484	0.486
95% confidence interval	-2.94, -0.96	-4.76, -2.85	-0.59, 1.34
Diferencia f Exjade - Placebo			
Least squares mean	-2.33	-4.18	-
Standard error	0.700	0.687	-
95% confidence interval (1)	-3.89, -0.76	-5.71, -2.64	-
p-value (2)	0.001	<.001	-
Difference of Exjade 10 mg/kg - Exjade 5 mg/kg			
Least squares mean	-	-1.85	-
Standard error	-	0.695	-
95% confidence interval	-	-3.22, -0.48	-
p-value (3)	-	0.009	-

Las estimaciones se obtuvieron a partir de un modelo ANCOVA para el cambio en LIC entre la situación basal y la semana 52 con el tratamiento de los factores y de línea de base LIC como covariable.

Dos caras intervalos de confianza simultáneos utilizando el ajuste de Dunnett P-valor de un solo lado, con las pruebas de ajuste de Dunnett la hipótesis de que la disminución media de la LIC no es mayor bajo Exjade que con placebo. Crítica nivel alfa: 0.025

De dos caras p-valor de la hipótesis de que el cambio en el LIC es idéntico en los dos grupos de Exjade. Crítica nivel alfa: 0,05

La última disponible después de la línea de base LIC se llevó adelante si ningún valor LIC estaba disponible en la semana 52.

El resultado principal de eficacia fue apoyada por los análisis adicionales que mostraron un efecto dosis-respuesta , lo que se reflejó en un mayor porcentaje de pacientes con una disminución LIC  $\geq 3$  mg Fe / g ps en el grupo de Exjade 10 mg / kg / día en comparación al grupo Exjade 5 mg / kg / día ( 56,4 % frente a 32,7 % , respectivamente ) . Además , se informó de una reducción de  $\geq 30$  % en el LIC entre la situación basal y la semana 52 en aproximadamente el doble de los pacientes en el grupo de Exjade 10 mg / kg / día ( 49,15 % ) en comparación con el grupo de Exjade 5 mg / kg / día ( 25,5 % ).

#### DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA

Los datos preclínicos no muestran riesgos especiales para pacientes con sobrecarga férrica , según los estudios convencionales de farmacología de seguridad , toxicidad de dosis repetidas , genotoxicidad o potencial carcinogénico. Los principales hallazgos fueron la toxicidad renal y la opacidad del cristalino ( cataratas ) . Se observaron resultados similares en animales recién nacidos y juveniles . La toxicidad renal se considera ocasionada principalmente por la supresión de hierro en los animales que no fueron previamente sobrecargados con hierro. El potencial de toxicidad para la reproducción se evaluó en ratas y conejos. Deferasirox no fue teratogénico , pero causó un aumento de la frecuencia de variaciones esqueléticas y nacimiento de crías muertas en ratas a altas dosis fueron gravemente tóxicas para la madre no necesita plancha - sobrecargado. Deferasirox no causó otros efectos sobre la fertilidad o la reproducción.

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

No procede.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 30 de abril de 2015.