



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

0030

BUENOS AIRES,

04 ENE. 2017

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-015410-16-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada EXJADE / DEFERASIROX, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DISPERSABLES, DEFERASIROX 125 mg - 250 mg - 500 mg, aprobada por Certificado N° 53.106.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la

4

ESV



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N°

0050

Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la
Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha
tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el
Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de
2015.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el
paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada EXJADE /
DEFERASIROX, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS
DISPERSABLES, DEFERASIROX 125 mg - 250 mg - 500 mg, aprobada
por Certificado N° 53.106 y Disposición N° 4079/06, propiedad de la
firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 73 a
147, para los prospectos y de fojas 149 a 172, para la información para
el paciente.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°
0050

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 4079/06 los prospectos autorizados por las fojas 73 a 97 y la información para el paciente autorizada por las fojas 149 a 156, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

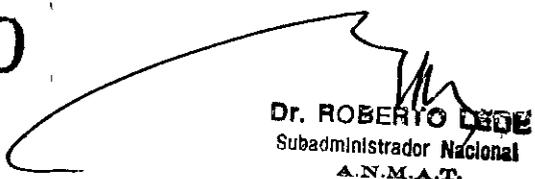
ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 53.106 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-015410-16-3

DISPOSICIÓN N°
0050

Jfs


Dr. ROBERTO DEBE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **0050** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 53.106 y de acuerdo a lo solicitado por la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: EXJADE / DEFERASIROX, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DISPERSABLES, DEFERASIROX 125 mg - 250 mg - 500 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 4079/06.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-021742-05-2.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 3363/16.	Prospectos de fs. 73 a 147, corresponde desglosar de fs. 73 a 97. Información para el paciente de fs. 149 a 172, corresponde desglosar de fs. 149 a 156.-

ESV



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 53.106 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de...**04 ENE. 2017**

Expediente N° 1-0047-0000-015410-16-3

DISPOSICIÓN N°

Jfs

0050


DR. ROBERTO LEBE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

LP

ESV

**PROYECTO DE PROSPECTO POR TRIPLICADO**

Novartis

**EXJADE®
DEFERASIROX**

0050

04 ENE. 2017

Comprimidos dispersables
Venta bajo receta

Industria Suiza

FÓRMULA

Cada comprimido dispersable de Exjade® 125 mg contiene:

Deferasirox.....125 mg
 Excipientes: lactosa monohidratada 135,9 mg; crospovidona 85,0 mg; celulosa microcristalina 63,3 mg; povidona (K30) 12,8 mg; lauril sulfato de sodio 2,1 mg; sílice coloidal anhidra 0,9 mg; estearato de magnesio c.s.

Cada comprimido dispersable de Exjade® 250 mg contiene:

Deferasirox.....250 mg
 Excipientes: lactosa monohidratada 271,8 mg; crospovidona 170,0 mg; celulosa microcristalina 126,6 mg; povidona (K30) 25,6 mg; lauril sulfato de sodio 4,2 mg; sílice coloidal anhidra 1,8 mg; estearato de magnesio c.s.

Cada comprimido dispersable de Exjade® 500 mg contiene:

Deferasirox.....500 mg
 Excipientes: lactosa monohidratada 543,6 mg; crospovidona 340,0 mg; celulosa microcristalina 290,4 mg; povidona (K30) 51,2 mg; lauril sulfato de sodio 8,4 mg; sílice coloidal anhidra 3,6 mg; estearato de magnesio c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente quelante (Código ATC: V03A C03).

INDICACIONES

Exjade® está indicado para el tratamiento de la sobrecarga crónica de hierro debida a transfusiones sanguíneas (hemosiderosis transfusional) en adultos y niños (a partir de los 2 años de edad).

Se recomienda iniciar el tratamiento con Exjade® después de transfundir aproximadamente 20 unidades de concentrado de eritrocitos (esto es, aproximadamente 100 mL/Kg) o cuando el monitoreo clínico indica sobrecarga crónica de hierro (p. ej.: ferritina sérica >-1000 µg/L).

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

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES**Mecanismo de Acción**

El deferasirox es un quelante oralmente activo con gran selectividad por el hierro férrico Fe³⁺. Es un ligando tridentado que fija el hierro con gran afinidad en

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado

0050



proporción de 2:1 (se une al hierro por medio de 3 grupos de coordinación). El deferasirox promueve la excreción de hierro, principalmente a través de las heces. El deferasirox presenta poca afinidad por metales divalentes como el Cu^{2+} y Zn^{2+} , y no produce concentraciones séricas constantemente reducidas de dichos metales.

Propiedades farmacodinámicas

En un estudio del balance metabólico de hierro en pacientes talasémicos con sobrecarga de hierro, la administración diaria de Exjade® en dosis de 10, 20 y 40 mg/Kg indujo una excreción neta de 0,119; 0,329 y 0,445 mg de Fe/Kg de peso corporal/día, respectivamente (media de valores).

Exjade® fue estudiado en pacientes adultos y pediátricos (mayores de 2 años) con sobrecarga crónica de hierro debida a transfusiones sanguíneas. Las enfermedades subyacentes que precisan transfusiones son la β -talasemia, la anemia drepanocítica y otras anemias congénitas y adquiridas (síndromes mielodisplásicos, síndrome de Diamond-Blackfan, anemia aplásica y demás anemias extremadamente raras).

El tratamiento diario con Exjade® en dosis de 20 y 30 mg/Kg durante 1 año en pacientes adultos y pediátricos diagnosticados de β -talasemia que recibían transfusiones frecuentes dio lugar a reducciones en los indicadores del hierro corporal total; la concentración hepática de hierro se redujo en unos -0,4 y -8,9 mg de Fe/g de hígado (peso en seco de la biopsia) en promedio, respectivamente, y la ferritina sérica se redujo en unos -36 y -926 $\mu\text{g/L}$ en promedio, también respectivamente. A dichas dosis, la razón excreción/ingestión de hierro fue de 1,02 (que indica un balance neto de hierro) y de 1,67 (que denota una remoción neta de hierro), respectivamente. Exjade® indujo respuestas similares en pacientes con sobrecarga de hierro afectados por otras anemias. Las dosis diarias de 10 mg/Kg durante 1 año pueden mantener las concentraciones de ferritina sérica y de hierro hepático y promover un balance neto o una remoción neta de hierro en pacientes que reciben transfusiones poco frecuentes o exanguino transfusiones. Las cifras de ferritina sérica, determinadas mediante supervisión mensual, reflejan los cambios de concentración del hierro hepático, lo cual indica que sus tendencias pueden servir para supervisar la respuesta al tratamiento.

En pacientes con depósito de hierro cardíaco (MRI $\text{T2}^* < 20$ ms), el tratamiento con Exjade® demostró remover el hierro cardíaco, demostrado por una mejora progresiva en los valores de T2^* sobre 3 años de observación. En pacientes sin depósito cardíaco, Exjade® demostró prevenir el depósito cardíaco clínicamente significativo (mantenimiento de $\text{T2}^* > 20$ ms) por sobre 1 año de observación, a pesar de la exposición a transfusiones continuas.

En pacientes con síndromes talasemia no dependientes de transfusiones y sobrecarga de hierro, el tratamiento con Exjade® a una dosis de 10 mg/Kg/día durante 1 año produjo una reducción en la concentración media del hierro hepático de un valor inicial a -3,80 mg Fe/g peso en seco [dry weight, dw], a la vez que se observó un aumento de 0,38 mg Fe/g dw en pacientes tratados con placebo. Además, el tratamiento con Exjade® a una dosis de 10 mg/Kg/día durante 1 año produjo una reducción en la ferritina sérica media del inicio a -222,0 $\mu\text{g/L}$, a la vez que se observó un aumento de 114,5 $\mu\text{g/L}$ en pacientes tratados con placebo.

ESV

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imitzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

0050



Propiedades farmacocinéticas

Absorción

El deferasirox tarda en alcanzar su concentración sérica máxima entre 1,5 y 4 horas ($t_{m\acute{a}x}$) tras la administración oral (valor mediano). La biodisponibilidad absoluta (ABC) del deferasirox en comprimidos es alrededor del 70% de la biodisponibilidad de la dosis intravenosa.

La exposición total (ABC) prácticamente se duplica cuando el fármaco se toma con un desayuno rico en grasas (contenido en grasas >50% de calorías) o aumenta en un 50% cuando se toma con un desayuno estándar. La biodisponibilidad (ABC) del deferasirox aumenta de forma moderada (un 13-25% aproximadamente) cuando se ingiere 30 minutos antes de una comida de tenor graso normal o elevado. La exposición total (ABC) al deferasirox tras disgregar los comprimidos en jugo de naranja o manzana fue equivalente a la que se logra tras la disgregación en agua (cocientes de ABC relativos de 103% y 90%, respectivamente).

Distribución

El deferasirox se fija en gran porcentaje (99%) a las proteínas del plasma, casi exclusivamente a la albúmina, y tiene un volumen de distribución pequeño, de unos 14 L en los adultos.

Biotransformación

La glucuronidación, con posterior excreción biliar, es la principal vía metabólica del deferasirox. Probablemente se produce una desconjugación de los glucuronidatos en el intestino y luego una reabsorción (reciclado enterohepático). La UGT1A1 y, en menor medida, la UGT1A3 son las enzimas responsables de la glucuronidación del deferasirox. El metabolismo (oxidativo) del deferasirox catalizado por la CYP450 parece ser menos importante en los seres humanos (en torno al 8%). La hidroxurea no inhibe el metabolismo del deferasirox *in vitro*. El deferasirox presenta recirculación enterohepática. En un estudio en voluntarios sanos, la administración de colestiramina luego de una única dosis de deferasirox resultó en una disminución del 45% de la exposición al deferasirox (ABC).

Eliminación

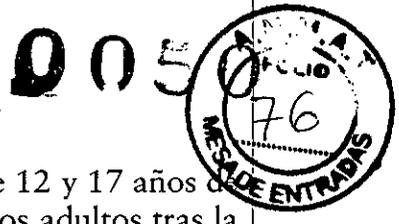
El deferasirox y sus metabolitos se excretan principalmente en las heces (el 84% de la dosis). La excreción renal del deferasirox y sus metabolitos es mínima (el 8% de la dosis). La vida media de eliminación ($t_{1/2}$) puede variar entre 8 y 16 horas.

Linealidad o no linealidad

La $C_{m\acute{a}x}$ y el ABC_{0-24h} del 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 entre 1,3 y 2,3.

Poblaciones especiales

BV



Pacientes pediátricos

La exposición general al deferasirox en los adolescentes (de entre 12 y 17 años de edad) y niños (de entre 2 y 12 años de edad) es inferior a la de los adultos tras la administración de dosis únicas o repetidas. En los menores de 6 años la exposición es un 50% inferior a la de los adultos. Puesto que el ajuste individual de la dosis se realiza en función de la respuesta del paciente, no cabe esperar consecuencias clínicas.

Sexo

Las mujeres presentan una depuración aparente del deferasirox moderadamente inferior a la de los varones (un 17,5%). Puesto que el ajuste individual de la dosis se realiza en función de la respuesta del paciente, no cabe esperar consecuencias clínicas.

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia renal o hepática

No se ha estudiado la farmacocinética de deferasirox en los pacientes con insuficiencia renal.

El ABC promedio de deferasirox en 6 sujetos con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) incrementó 16% sobre el encontrado en 6 sujetos con función hepática normal, mientras que el ABC promedio de deferasirox en 6 sujetos con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) aumentó un 76% comparado con 6 sujetos con función hepática normal. La $C_{máx}$ promedio de deferasirox en sujetos con insuficiencia hepática leve a moderada se incrementó un 22% en comparación con los sujetos con función hepática normal. El impacto de la insuficiencia hepática severa (Child-Pugh C) fue evaluado en 1 sólo sujeto. (Ver "POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN", "PRECAUCIONES" y "ADVERTENCIAS").

Las cifras de transaminasas hepáticas hasta 5 veces mayores que el límite superior del intervalo normal de valores no afectan a la farmacocinética del deferasirox.

Estudios Clínicos

Fueron conducidos estudios de eficacia clínica con Deferasirox, comprimidos dispersables. Se llevó a cabo un ensayo clínico abierto, randomizado, de Fase III, con comparador activo, para comparar Deferasirox con Desferal® (deferroxamina) en pacientes con β -talasemia y hemosiderosis transfusional. Los pacientes ≥ 2 años fueron randomizados 1:1 a recibir Exjade® oralmente a dosis iniciales de 5, 10, 20 o 30 mg/Kg 1 vez al día o Desferal® (deferroxamina) subcutáneo a dosis iniciales de 20 a 60 mg/Kg por al menos 5 días a la semana, basado en la concentración hepática de hierro (LIC) basal (2 a 3, >3 a 7, >7 a 14 y >14 mg de Hierro/g de peso seco). Se permitió a los pacientes randomizados a deferroxamina con valores de LIC <7 mg de hierro/g de peso seco continuar con su dosis previa de deferroxamina, aún cuando la dosis pudiera haber sido más alta que lo especificado en el protocolo.

El LIC fue medido basalmente y luego de 12 meses de tratamiento por biopsia hepática o post-susceptometría biomagnética no invasiva. La tasa de éxito, primer punto de eficacia, fue definida como una reducción del LIC ≥ 3 mg de hierro/g de

NSV

0050



peso seco para valores basales ≥ 10 mg de hierro/g de peso seco, reducción de valores basales entre 7 y < 10 a < 7 mg de hierro/g de peso seco, o mantenimiento o reducción para valores basales < 7 mg de hierro/g de peso seco. Deferasirox fue definido como no inferior a deferoxamina si el límite inferior del 95% de intervalo de confianza (a ambos lados) de la diferencia en la tasa de éxito se encontraba por encima de -15%.

En total, 586 pacientes fueron randomizados. Los grupos estaban adecuadamente balanceados. El 51% de los pacientes eran menores de 16 años. Las tasas globales de éxito fueron 52,9% para Deferasirox y 66,4% para deferoxamina, con una diferencia de -13,5% en la tasa de éxito y un 95% IC de [-21,6; -5,4]. No se alcanzó la no inferioridad en relación con deferoxamina por haber sido el límite inferior del IC de -15%. Ello fue atribuido al desbalance de la dosis especificada en el protocolo a la dosis real en las 2 cohortes de las dosis más bajas de la rama deferoxamina (ver Tabla 1). Sin embargo, la no inferioridad fue demostrada en un grupo de pacientes con niveles basales de LIC ≥ 7 mg de hierro/g de peso seco que fueron randomizados a los grupos de dosis más altas (dosis de Deferasirox de 20 a 30 mg/Kg y de deferoxamina ≥ 35 mg/Kg). Las tasas de éxito de Deferasirox y deferoxamina fueron de 58,6 y 58,9 respectivamente, y el límite inferior del 95% IC (-10,2%) se encontraba por encima del umbral de no inferioridad de -15%.

En pacientes con LIC ≥ 7 mg de hierro/g de peso seco que fueron tratados con Deferasirox a una dosis de 20 a 30 mg/Kg/día, se observó una reducción significativa del LIC basal ($-5,3 \pm 8,0$ mg de hierro/g de peso seco $p < 0,001$, t-test), que no fue estadísticamente diferente de los resultados obtenidos con deferoxamina ($-4,3 \pm 5,8$ mg de hierro/g de peso seco, $p = 0,367$). También se observó efecto dosis dependiente en la ferritina sérica y en la relación de excreción/absorción de hierro con dosis de Deferasirox de 5 a 30 mg/Kg (Ver Tabla 3).

Tabla 1 Relación de excreción/absorción de hierro y modificación de la ferritina sérica desde el nivel basal a 1 año de tratamiento en el estudio de eficacia primaria.

Dosis recomendada del protocolo (mg/Kg/día)		Dosis prescrita media real (mg/Kg/día)		Relación de excreción/absorción de hierro		Niveles de ferritina sérica ($\mu\text{g/L}$) Cambio medio desde la línea basal \pm DS	
Exjade®	Deferoxamina	Exjade®	Deferoxamina	Exjade® Media \pm DS (n)	Deferoxamina Media \pm DS (n)	Exjade® Media \pm DS (n)	Deferoxamina Media \pm DS (n)
5	20-30	6,2 \pm 1,6	33,9 \pm 9,9	0,58 \pm 0,328 (15)	0,95 \pm 0,101 (13)	+1189 \pm 700 (15)	+211 \pm 459 (13)
10	25-35	10,2 \pm 1,2	36,7 \pm 9,2	0,67 \pm 0,365 (68)	0,98 \pm 0,217 (75)	+833 \pm 817 (73)	+32 \pm 585 (77)
20	35-50	19,4 \pm 1,7	42,4 \pm 6,6	1,02 \pm 0,398 (77)	1,13 \pm 0,241 (87)	-36 \pm 721 (80)	-364 \pm 614 (89)
30	≥ 50	28,2 \pm 3,5	51,6 \pm 5,8	1,67 \pm 0,716 (108)	1,44 \pm 0,596 (98)	-926 \pm 1416 (115)	-1003 \pm 1428 (101)

También se realizó un segundo ensayo clínico, abierto, no comparativo, de Fase II, de eficacia y seguridad de Exjade® administrado durante 1 año a pacientes con anemias crónicas y hemosiderosis transfusional, que no podían ser tratados con deferoxamina. Los pacientes recibieron 5, 10, 20 o 30 mg/Kg/día de Exjade®

ESV



según LIC basal. La finalidad primaria fue demostrar una tasa de éxito significativamente mayor del 50% con Deferasirox.

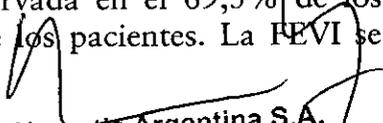
Un total de 184 pacientes fue tratado en este estudio: 85 pacientes con β -talasemia y 99 con otras anemias congénitas o adquiridas (síndromes mielodisplásicos, n=47; síndrome de Blackfan-Diamond, n=30; otros, n=22). El 19% de los pacientes era <16 años y 16% \geq 65 años. Treinta y siete pacientes no habían recibido tratamiento quelante previo. En la población total, la tasa de éxito (50,5%) no fue estadística ni significativamente mayor de 50%. Esto fue atribuido al hecho de que las dosis de 5 y 10 mg/Kg fueron insuficientes para la tasa de ingreso de hierro a partir de transfusiones de sangre. Sin embargo, en pacientes con un LIC \geq 7mg de hierro/g de peso seco para quienes tanto el LIC basal como el de fin de estudio estaba disponible, y que recibieron Deferasirox 20 a 30 mg/Kg/día, la tasa de éxito fue de 58,5% [p=0,022-(50,3-66,6)] y hubo una reducción estadísticamente significativa en valores absolutos en el LIC basal comparado con el de fin de estudio (-5,5 \pm 7,4 mg de hierro/g peso seco, p<0,001, t-test). También hubo un efecto dosis dependiente en la ferritina sérica y en la tasa de excreción de hierro en relación con el ingreso en la dosis de 5 a 30 mg/Kg/día.

Un tercer estudio fue conducido en pacientes con drepanocitosis y hemosiderosis transfusional. El estudio fue un Fase II, abierto, randomizado, de seguridad y eficacia de Deferasirox comparado con deferoxamina, administrado por 1 año. Los pacientes fueron randomizados a Deferasirox a dosis de 5, 10, 20 o 30 mg/Kg/día, o deferoxamina subcutánea a dosis de 20 a 60 mg/Kg/día durante 5 días a la semana, según LIC basal.

Un total de 195 pacientes fueron incluidos en el estudio: 132 con Deferasirox y 63 con deferoxamina. El 44% de los pacientes tenía <16 años y el 91% era de raza negra. Al finalizar el estudio, el cambio medio de LIC en la población de protocolo-1 (PP-1), consistente en pacientes con, por lo menos, una medición de LIC adicional a la basal, fue de -1,3 mg de hierro/Kg de peso seco para los pacientes que habían recibido Deferasirox (n=113) y de -0,7 mg de hierro/Kg de peso seco en los pacientes que habían recibido deferoxamina (n=54).

Un sub-estudio cardíaco fue conducido como parte de un ensayo de Fase IV. El sub-estudio cardíaco fue prospectivo, abierto, de rama única e incluyó 2 cohortes de pacientes con β -talasemia con sobrecarga severa de hierro con valores de fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI) \geq 56%: 114 pacientes con valores basales de T2* miocárdica >5 a <20 ms, compatible con siderosis miocárdica (cohorte de tratamiento) y 78 pacientes con T2* miocárdica \geq 20 ms, compatible con depósito de hierro cardíaco sin significado clínico (cohorte de prevención). En el grupo de tratamiento de cohorte, la dosis inicial de deferasirox fue de 30 mg/Kg/día, con escalamiento hasta un máximo de 40 mg/Kg/día. En el grupo de prevención cohorte, la dosis inicial de deferasirox fue de 20 a 30 mg/Kg/día con escalamiento hasta un máximo de 40 mg/Kg/día. El objetivo primario del sub-estudio cardíaco fue el cambio en T2* a 1 año. En el grupo de tratamiento cohorte, T2* (mediana geométrica \pm el coeficiente de variación) aumentó significativamente desde un valor basal de 11,2 ms \pm 40,5% a 12,9 ms \pm 49,5%, representando una mejora significativa de 16% (p<0,0001). En el grupo de tratamiento cohorte, la mejoría en T2* fue observada en el 69,5% de los pacientes, y la estabilización de T2* en el 14,3% de los pacientes. La FEVI se

ESV


Novartis Argentina S.A.
Farm Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado



0050

mantuvo estable y dentro del rango de normalidad: $67,4 \pm 5,7\%$ a $67,1\% \pm 6,0\%$. En el grupo de prevención cohorte, el T2* miocárdico permaneció dentro del rango de normalidad y no cambió desde el valor basal de $32 \text{ ms} \pm 25,6\%$ a $32,5 \text{ ms} \pm 25,1\%$ (+2%; $p=0,565$) indicando que el tratamiento diario con deferasirox puede prevenir la sobrecarga cardíaca de hierro en pacientes con β -talasemia con historia de continuo y elevado requerimiento transfusional.

Los pacientes en tratamiento de cohorte de un estudio central de 1 año tuvieron la opción de participar en 2 extensiones de 1 año. Por un período de 3 años de duración tratamiento, hubo un incremento estadísticamente significativo ($p<0,0001$), progresivo y clínicamente relevante en la media geométrica de T2* cardíaco de la línea basal general, en el sub-grupo de sobrecarga de hierro cardíaca severa, el cual está asociado con un alto riesgo de falla cardíaca (T2* 10 a <20 ms) (Tabla 2). Utilizando la proporción de media geométrica, el incremento de T2* fue 43% sobre la línea basal en todos los pacientes, 37% de incremento desde la línea basal en el sub-grupo T2*>5 a <10 ms, y 46% de incremento desde la línea basal en el sub-grupo T2* 10 a <20 ms. El tratamiento continuo con Exjade® por 3 años a dosis >30 mg/Kg/día redujo efectivamente el hierro cardíaco en pacientes con talasemia mayor con siderosis miocárdica como se muestra en el número de pacientes que normalizaron su T2* o mejoraron a una categoría asociada con un riesgo más bajo de falla cardíaca (Tabla 3).

Tabla 2 Media geométrica de T2* (ms) en línea basal, y el final del año 1, 2 y 3

Línea basal cardíaca T2* Sub-grupo	Línea basal (año 0)	Fin del central (año 1)	Final de E1 (año 2)	Fin de E2 (año 3)
General	11,20 (n=105)	12,9 (n=105) ($p<0,0001$)	14,79 (n=95) ($p<0,0001$)	17,12 (n=68) ($p<0,0001$)
T2* > 5 a < 10 ms	7,39 (n=41)	8,15 (n=41)	8,71 (n=35)	10,53 (n=24)
T2* 10 a < 20 ms	14,62 (n=64)	17,39 (n=64)	20,13 (n=60)	22,32 (n=44)

E1= fin de la extensión de 1 año

E2= fin de la extensión del segundo año

Tabla 3 Tabla de transición de T2* cardíaco desde la línea base central al final de E2 (año 3)

Línea basal cardíaca T2* Sub-grupo	Línea basal n (%)	< 5 ms n (%)	5 - < 10 ms n (%)	10 - < 20 ms n (%)	≥ 20 ms n (%)	Faltante n (%)
> 5 - < 10 ms (N=39)	39 (100,0)	1 (2,6)	18 (46,2)	15 (38,5)	1 (2,6)	4 (10,3)
10 - < 20 ms (N=62)	62 (100,0)		4 (6,5)	16 (25,8)	40 (64,5)	2 (3,2)
Todos los pacientes (N=101)	101 (100,0)	1 (1,0)	22 (21,8)	31 (30,7)	41 (40,6)	6 (5,9)

Se realizó un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo para comparar deferasirox y placebo en pacientes con síndromes talasemia no dependientes de transfusiones y sobrecarga de hierro. Se inscribieron en el estudio

NSD



0050

pacientes ≥ 10 años de edad en una aleatorización de 2:1:2:1 para recibir Deferasirox 5 mg/Kg/día o Deferasirox 10 mg/Kg/día o el placebo correspondiente.

El hecho de que no se permitieran transfusiones sanguíneas 6 meses antes del inicio del estudio y que se excluyó a los pacientes con un programa de transfusión regular anticipado durante el estudio confirmó la independencia de transfusión de los pacientes. Se diagnosticó una ferritina sérica $>300 \mu\text{g/L}$ en la selección (2 valores consecutivos separados uno del otro al menos 14 días) y una LIC $\geq 5\text{mg Fe/g}$ de medidos mediante MRI R2 (resonancia magnética) en la selección. Todos los pacientes con síndromes talasemia no dependientes de transfusiones fueron admitidos, salvo los pacientes con variantes HbS o aquéllos cuya afección clínica permitió flebotomía.

En total, se aleatorizaron 166 pacientes. Los datos demográficos estuvieron bien equilibrados. La principal enfermedad subyacente fue β -talasemia intermedia en 95 (57,2%) pacientes y β -talasemia HbE en 49 (29,5%) pacientes. El criterio principal de valoración de la eficacia del cambio en la concentración de hierro hepático (LIC) desde el inicio hasta la semana 52 fue estadísticamente significativo a favor de ambos grupos de tratamiento con Deferasirox en comparación con placebo (Tabla 4). Además, se observó un efecto de dosis estadísticamente significativo de Deferasirox a favor de la dosis de 10 mg/Kg/día.

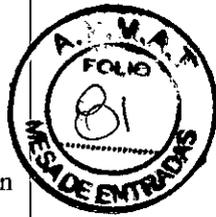
Tabla 4 Análisis principal de eficacia – Análisis de covarianza de cambio absoluto en la concentración de hierro hepático (mg Fe/g dw) entre el inicio y la semana 52 (conjunto de análisis completo)

	Deferasirox 5 mg/Kg/día (N=55)	Deferasirox 10 mg/Kg/día (N=55)	Placebo (N=56)
Cambio respecto al inicio			
Cantidad de pacientes evaluables	51	54	54
Media de los mínimos cuadrados	-1,95	-3,80	0,38
Error estándar	0,500	0,484	0,486
95 % intervalo de confianza	-2,94; -0,96	-4,76; -2,85	-0,59; 1,34
Diferencia de Exjade® - Placebo			
Media de los mínimos cuadrados	-2,33	-4,18	-
Error estándar	0,700	0,687	-
95 % intervalo de confianza (1)	-3,89; -0,76	-5,71; -2,64	-
Valor de p (2)	0,001	<0,001	-
Diferencia de Exjade® 10 mg/Kg – Exjade® 5 mg/Kg			
Media de los mínimos cuadrados	-	-1,85	-
Error estándar	-	0,695	-
95 % intervalo de confianza	-	-3,22; -0,48	-
Valor de p (3)	-	0,009	-

Los cálculos se obtuvieron de un modelo ANCOVA para cambio en la LIC entre el inicio y la semana 52 con tratamiento como factor y LIC inicial como covariante.

(1) intervalos de confianza simultáneos bilaterales usando el ajuste de Dunnett.

ESV



(2) valor de p unilateral con el ajuste de Dunnett que prueba la hipótesis de que la disminución media en la LIC no es mayor con Exjade® que con placebo. Nivel alfa crítico: 0,025.

(3) prueba del valor p bilateral que prueba la hipótesis de que el cambio en la LIC es idéntico en los 2 grupos de Exjade®. Nivel alfa crítico: 0,05.

Se transfirió la última LIC post-inicial disponible si no hubo valor de la LIC disponible en la semana 52.

Para este análisis solo se incluyeron pacientes con valores iniciales y al menos un valor post-inicial de la LIC.

Análisis adicionales, que evidenciaron un claro efecto de respuesta a la dosis, respaldaron el resultado de eficacia primaria. Esto se reflejó mediante un mayor porcentaje de pacientes con una disminución de la LIC de ≥ 3 mg Fe/g dw en el grupo de 10 mg/Kg/día de Deferasirox en comparación con el grupo de 5 mg/Kg/día de Deferasirox (56,4% en comparación con 32,7%, respectivamente). Además, se informó una reducción de $\geq 30\%$ en la LIC entre el inicio y la semana 52 en aproximadamente el doble de los pacientes en el grupo de 10 mg/Kg/día de Deferasirox (49,15%) en comparación con el grupo de 5 mg/Kg/día de Deferasirox (25,5%).

En un estudio para evaluar la seguridad de los comprimidos recubiertos y los comprimidos dispersables, 173 pacientes adultos y pediátricos con talasemia dependientes de transfusiones o síndrome mielodisplásico fueron tratados durante 24 semanas. Se observó un perfil de seguridad comparable entre los comprimidos recubiertos y los comprimidos dispersables. Se ha reportado aumento en la adherencia al tratamiento, mayor satisfacción del paciente y mejor palatabilidad en el grupo de pacientes tratados con los comprimidos recubiertos.

Datos de toxicidad preclínica

Los datos preclínicos de los estudios convencionales de toxicidad farmacológica, toxicidad tras dosis repetidas, genotoxicidad y poder cancerígeno no han revelado riesgos específicos para los pacientes con sobrecarga de hierro. Los hallazgos principales fueron la toxicidad renal y las opacidades del cristalino (cataratas). Se observaron hallazgos similares en animales recién nacidos y juveniles. Puesto que los animales no habían recibido una sobrecarga de hierro antes, se considera que la toxicidad renal se debe principalmente a la privación de hierro.

El poder tóxico del deferasirox en la reproducción animal se estudió en la rata y el conejo. El deferasirox no fue teratogénico, pero produjo una mayor frecuencia de anomalías esqueléticas y crías mortinatas cuando se administraron dosis elevadas a la rata, que además resultaron ser extremadamente tóxicas para la progenitora que no sufría de sobrecarga de hierro. El deferasirox no produjo otros efectos sobre la fecundidad o la reproducción.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Sobrecarga de hierro transfusional

Posología

Se recomienda iniciar el tratamiento con Exjade® después de transfundir aproximadamente 20 unidades de concentrado de eritrocitos (esto es, aproximadamente 100 mL/Kg) o cuando el monitoreo clínico evidencia una

ESV

0050



sobrecarga crónica de hierro (p. ej.: ferritina sérica $>1000 \mu\text{g/L}$). Las dosis (en mg/Kg) deben calcularse y redondearse al comprimido entero de la concentración más cercana.

La terapia quelante de hierro tiene por cometido eliminar la cantidad de hierro administrado en las transfusiones y, si fuera necesario, reducir la carga de hierro existente. La decisión de remover el hierro acumulado debe basarse en la relación entre beneficios clínicos y riesgos del tratamiento quelante.

Antes de iniciar el tratamiento, obtener los niveles séricos de hierro y ferritina. El riesgo de toxicidad puede aumentar cuando Exjade® se administra a pacientes con baja carga de hierro o con niveles de ferritina sérica que están solo levemente aumentados.

Para los pacientes que se encuentran actualmente en la terapia de quelación con Jadenu® y van a cambiar a Exjade®, la dosis de Exjade® debe ser un 40% más alta que la dosis de Jadenu®, redondeando al comprimido dispersable entero.

Dosis inicial

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

En los pacientes que reciben más de 14 mL/Kg/mes de concentrado de eritrocitos (aproximadamente más de 4 unidades/mes para un adulto) con objeto de reducir la sobrecarga de hierro, tal vez pueda administrarse una dosis diaria inicial de 30 mg/Kg.

En los pacientes que reciben menos de 7 mL/Kg/mes de concentrado de eritrocitos (aproximadamente menos de 2 unidades/mes para un adulto) con objeto de mantener la cantidad de hierro del cuerpo, tal vez pueda administrarse 1 dosis diaria inicial de 10 mg/Kg.

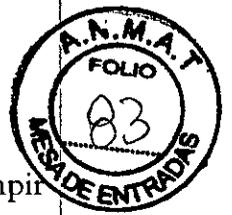
En los pacientes que ya estén recibiendo un tratamiento adecuado con deferoxamina tal vez pueda administrarse una dosis inicial de Exjade® igual a la mitad de la dosis de deferoxamina como se muestra en la Tabla 5 y Tabla 7 (p. ej.: un paciente que recibe 40 mg/Kg/día de deferoxamina durante 5 días a la semana, o una dosis equivalente, podría pasar a recibir una dosis diaria inicial de 20 mg/Kg/día de Exjade®).

Ajuste de dosis

Se recomienda controlar mensualmente la ferritina sérica y, si es necesario, reajustar cada 3 o 6 meses la dosis de Exjade®, según la tendencia que exhiba la ferritina sérica. Los reajustes de la dosis se pueden llevar a cabo por pasos de 5 a 10 mg/Kg y deberán personalizarse de acuerdo con los objetivos terapéuticos y la respuesta de cada paciente (mantenimiento o reducción de la carga de hierro). En pacientes inadecuadamente controlados con dosis de 30 mg/Kg (p.ej., niveles de ferritina sérica persistentemente por encima de 2500 $\mu\text{g/L}$, sin una tendencia decreciente en el tiempo), deben considerarse dosis de hasta 40 mg/Kg. No se recomiendan las dosis superiores a 40 mg/Kg, pues no se tienen demasiados antecedentes de administración de tales dosis.

En pacientes que alcanzaron los valores deseados de ferritina sérica (habitualmente entre 500 y 1000 $\mu\text{g/L}$), debiera considerarse reducir la dosis de Exjade® administrada en pasos de 5 a 10 mg/Kg, para mantener los niveles de ferritina sérica dentro del rango deseado.

ESV



0050

Si la ferritina sérica es siempre inferior a 500 µg/L podría ser preciso interrumpir el tratamiento (ver "ADVERTENCIAS"). Tal como ocurre con otros tratamientos quelantes de hierro, el riesgo de toxicidad de Exjade® puede verse incrementado cuando se administran dosis inapropiadamente elevadas en pacientes con baja sobrecarga de hierro o con niveles de ferritina sérica que están apenas elevadas (ver "ADVERTENCIAS").

Las dosis correspondientes recomendadas para ambas formulaciones se muestran en la Tabla 5.

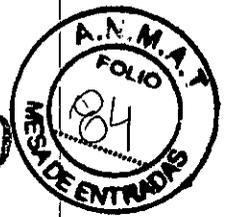
Tabla 5. Sobrecarga de hierro transfusional: Dosis recomendada

	Exjade® Comprimidos dispersables	Jadenu® Comprimidos recubiertos	Transfusiones	Ferritina sérica
Dosis inicial	20 mg/kg/día	14 mg/kg/día	Después de 20 unidades (alrededor de 100 ml/kg) de PRBC*	>1,000 µg/l
Dosis iniciales alternativas	30 mg/kg/día	21 mg/kg/día	>14 ml/kg/mes de PRBC* (aprox. >4 unidades/mes para adulto)	
	10 mg/kg/día	7 mg/kg/día	<7 ml/kg/mes de PRBC* (aprox. <2 unidades/mes para adulto)	
Para los pacientes bien controlados con deferoxamina**	La mitad de la dosis de deferoxamina	Un tercio de la dosis de deferoxamina		
Pasos para el ajuste de dosis (cada 3-6 meses)	Aumento			>2,500 µg/l
	5 - 10 mg/kg/ día hasta 40 mg/kg/ día	3.5 - 7 mg/kg/ día hasta 28 mg/kg/ día		
	Disminución			
	5-10 mg/kg/ día Cuando el objetivo se alcanzó			500-1,000 µg/l
Dosis máxima	40 mg/kg/ día	28 mg/kg/ día		
Considerar la interrupción de la dosis				<500 µg/l
* Concentrado de glóbulos rojos (Packed Red Blood Cells, PRBC)				
** La conversión de dosis se explica con más detalle en la Tabla 7				

FSN

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

0050



Síndromes talasemia no dependientes de transfusiones

Dosis

La terapia de quelación debe iniciarse solo cuando hay evidencia de sobrecarga de hierro (concentración de hierro en hígado [*liver iron concentration*, LIC] ≥ 5 mg Fe/g peso en seco [*dry weight*, dw] o ferritina sérica constantemente >800 $\mu\text{g/L}$). En pacientes sin evaluación de LIC, se debe tener precaución durante la terapia de quelación para minimizar el riesgo de quelación en exceso.

Para los pacientes que se encuentran actualmente en la terapia de quelación con Jadenu® y van a cambiar a Exjade®, la dosis de Exjade® debe ser un 40% más alta que la dosis de Jadenu®, redondeando al comprimido dispersable entero.

Dosis inicial

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

Ajuste de la dosis

Se recomienda controlar la ferritina sérica todos los meses. Cada 3 a 6 meses de tratamiento, considere un aumento de dosis en incrementos de 5 a 10 mg/Kg si la LIC del paciente es de ≥ 7 mg Fe/g dw o si la ferritina sérica es constantemente >2000 $\mu\text{g/L}$ y no muestra una tendencia a la baja y el paciente está tolerando bien el fármaco. No se recomiendan dosis superiores a 20 mg/Kg ya que no hay experiencia con dosis por encima de este nivel en pacientes con síndromes de talasemia no dependiente de transfusiones.

En pacientes en los que no se evaluó la LIC y que tienen una ferritina sérica de ≤ 2000 $\mu\text{g/L}$, la dosis no debe superar los 10 mg/Kg.

Para pacientes a los que se les aumentó la dosis a >10 mg/Kg, se recomienda una reducción de dosis a 10 mg/Kg o menos cuando la LIC es <7 mg Fe/g dw o la ferritina sérica es ≤ 2000 $\mu\text{g/L}$.

Una vez alcanzado un nivel satisfactorio de hierro corporal (LIC <3 mg Fe/g dw o ferritina sérica <300 $\mu\text{g/L}$), se debe interrumpir el tratamiento. Se debe volver a iniciar el tratamiento cuando exista evidencia, proveniente de un control clínico, de la presencia de sobrecarga de hierro crónica.

Las dosis correspondientes recomendadas para ambas formulaciones se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6. Síndromes talasemia no dependientes de transfusiones: Dosis recomendada

	Exjade® Comprimidos dispersables	Jadenu® Comprimidos recubiertos	Concentración de hierro en hígado (LIC)*	Ferritina sérica
Dosis inicial	10 mg/kg/día	7 mg/kg/día	≥ 5 mg Fe/g dw	>800 $\mu\text{g/L}$
Pasos para ajustar la dosis (cada 3-6 meses)	Aumento		≥ 7 mg Fe/g dw	$>2,000$ $\mu\text{g/L}$
	5-10 mg/kg/día	3.5 - 7 mg/kg/día	<7 mg Fe/g dw	$\leq 2,000$ $\mu\text{g/L}$
Disminución				
	5-10 mg/kg/día	3.5 - 7 mg/kg/día		
Dosis máxima	20 mg/kg/día	14 mg/kg/día		

ESV



10 mg/kg/día

7 mg/kg/día

No evaluado

0050

≤2,000 µg/l

Interrupcion de la dosis

<3 mg Fe/g dw o <300 µg/l

Reinicio

si hay evidencia clínica de la sobrecarga crónica de hierro

*La concentración de hierro en hígado [*liver iron concentration*, LIC] es el método preferido para determinar la sobrecarga de hierro

Sobrecarga de hierro por transfusión y síndromes talasemia no dependientes de transfusiones

La información sobre la conversión de dosis entre Exjade® comprimidos dispersables y Jadenu® comprimidos recubiertos, así como la deferoxamina se muestra en la Tabla 7 a continuación.

Tabla 7. Conversión de dosis

Dosis Deferoxamina**	Dosis diaria de Exjade® Comprimidos dispersables	Dosis diaria de Jadenu® Comprimidos recubiertos
10 mg/kg	5 mg/kg	3.5 mg/kg
20 mg/kg	10 mg/kg	7 mg/kg
30 mg/kg	15 mg/kg	10.5 mg/kg
40 mg/kg	20 mg/kg	14 mg/kg
50 mg/kg	25 mg/kg	17.5 mg/kg
60 mg/kg	30 mg/kg	21 mg/kg
No aplica*	35 mg/kg	24.5 mg/kg
No aplica*	40 mg/kg	28 mg/kg

* No se recomienda en la etiqueta de deferoxamina

** Para los pacientes que se encuentran bien controlados en el tratamiento con deferoxamina

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

Exjade® se deberá administrar con cautela a pacientes cuyas concentraciones séricas de creatinina sobrepasen el límite superior del intervalo de valores normales para su edad. Se deberá ser especialmente cauteloso en pacientes con *clearance* de creatinina entre 40 y menos de 60 mL/min, particularmente en pacientes con factores adicionales de riesgo que puedan afectar la función renal, tales como medicaciones concomitantes, deshidratación o infecciones severas. Las recomendaciones posológicas iniciales para los pacientes con insuficiencia renal son similares a las descritas anteriormente. Es preciso controlar mensualmente la creatinina sérica en todos los pacientes y, si es necesario, se procederá a reducir la dosis diaria en 10 mg/Kg (ver "ADVERTENCIAS").

Pacientes con insuficiencia hepática

Exjade® ha sido estudiado en ensayos clínicos en pacientes con insuficiencia hepática. Para pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B), la dosis inicial debe ser reducida aproximadamente el 50%. Exjade® no debe ser utilizado en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child - Pugh C) (ver "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES").

ESV



Es preciso controlar la función hepática en todos los pacientes antes del inicio del tratamiento, cada 2 semanas durante el primer mes y mensualmente a partir del segundo mes de tratamiento (ver "ADVERTENCIAS").

Pacientes pediátricos

Las recomendaciones posológicas para los pacientes pediátricos son similares a las descritas anteriormente. A la hora de calcular la dosis es necesario tener en cuenta las variaciones temporales de peso de los pacientes pediátricos.

Pacientes de edad avanzada

Las recomendaciones posológicas para los pacientes de edad avanzada son similares a las descritas anteriormente. En ensayos clínicos, los pacientes de edad avanzada presentaron una mayor frecuencia de reacciones adversas comparado con pacientes más jóvenes y debieran ser más controlados por potenciales reacciones adversas que pueden requerir un ajuste de dosis.

Método de administración

Exjade® se debe tomar 1 vez al día con el estómago vacío, al menos 30 minutos antes de comer, de preferencia en el mismo momento de la jornada. Los comprimidos se dispersan removiéndolos en un vaso con agua o jugo de manzana o naranja (100 - 200 mL) hasta obtener una suspensión fina. Una vez bebida la suspensión, se debe enjuagar el vaso con un pequeño volumen de agua o de jugo de naranja para resuspender y beber los restos de medicamento que hubiesen quedado. Los comprimidos no se deben masticar ni tragar enteros. No se recomienda la dispersión en bebidas gaseosas o leche debido a la formación de espuma y a la lentitud de la dispersión, respectivamente.

CONTRAINDICACIONES

- *Clearance* de creatinina <40 mL/min o creatinina sérica más de 2 veces por encima del límite superior normal apropiado para edad.
- Pacientes con síndromes mielodisplásicos (MDS) de alto riesgo y pacientes con otras enfermedades hematológicas y no hematológicas malignas en quienes no se espera beneficio del tratamiento quelante debido a la rápida progresión de la enfermedad de base.
- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
- Recuento de plaquetas <50x10⁹/L.

ADVERTENCIAS

La decisión de remover el hierro acumulado debe ser tomada en cada individuo basada en los beneficios clínicos esperados y los riesgos de la quelación (ver "POSOLÓGIA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").

Se debe ser cauteloso cuando se administra a individuos de edad avanzada debido a una mayor frecuencia de reacciones adversas.

Deterioro de la función renal

En pacientes tratados con deferasirox se han señalado incrementos no progresivos de la creatinina sérica, que por lo general no se apartaban del intervalo normal de valores. Esto ha sido observado en pacientes pediátricos y adultos con sobrecarga de hierro durante el primer año de tratamiento. Un estudio que evaluó la función

0050



renal de los pacientes incluidos en los estudios para el registro de hasta 13 años más tarde, confirmó el carácter no progresivo de las observaciones de creatinina sérica.

Se han registrado casos de insuficiencia renal aguda tras la comercialización de deferasirox (ver "REACCIONES ADVERSAS"). Aunque no se pudo establecer la relación causal con Exjade®, ha habido casos raros de falla renal aguda requiriendo diálisis o de evolución fatal. La mayoría de las fatalidades ocurrieron en pacientes con comorbilidades múltiples y los cuales estaban en etapas avanzadas de su desorden hematológico.

Se recomienda evaluar por duplicado la creatinina sérica y/o el *clearance* de creatinina antes de iniciar el tratamiento y controlarla posteriormente todos los meses.

Los pacientes con riesgo de complicaciones, afecciones renales anteriores o los que estén recibiendo medicamentos que pueden deprimir la función renal pueden ser más propensos a padecer complicaciones. Por lo tanto se debe controlar semanalmente la creatinina sérica y/o el *clearance* de creatinina durante el mes siguiente al inicio o a la modificación del tratamiento (incluyendo cambio de formulación), y con periodicidad mensual a partir de entonces. Se debe administrar con cautela en pacientes con *clearance* de creatinina entre 40 y menos de 60 mL/min, particularmente cuando existen factores adicionales de riesgo que pueden afectar la función renal tales como medicaciones concomitantes, deshidratación o infecciones severas.

Se ha descrito tubulopatía renal en pacientes tratados con Exjade®. La mayoría de estos pacientes eran niños y adolescentes con β -talasemia y niveles de ferritina sérica <1500 μ g/L.

Todos los meses se harán pruebas para determinar la proteinuria.

Se tendrá la precaución de mantener una adecuada hidratación si el paciente padece diarrea o vómitos.

En pacientes adultos, la dosis diaria de Exjade® se puede reducir en 10 mg/Kg si se observa un incremento no progresivo de la creatinina sérica un >33% superior al promedio de valores previos al tratamiento en 2 visitas consecutivas, y que no pueda atribuirse a otras causas (ver "POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN"). En los pacientes pediátricos se puede reducir la dosis en 10 mg/Kg si las concentraciones de creatinina sobrepasan el límite superior normal para la edad durante 2 visitas consecutivas.

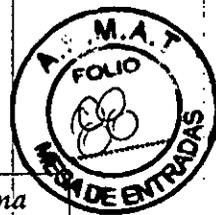
Si se observa un incremento progresivo de la creatinina sérica mayor que el límite normal superior, se interrumpirá el tratamiento con Exjade®. El tratamiento con Exjade® puede reanudarse dependiendo de las circunstancias clínicas de cada paciente.

Las recomendaciones para el monitoreo de la función renal se resumen en la Tabla 8.

Tabla 8: Recomendaciones para el monitoreo de la función renal

ESV


Novartis Argentina S.A.
Farm Sergio Imirtzian
Gte de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado



0050

	<i>Creatinina sérica</i>		<i>Clearance de creatinina</i>
Antes de iniciar la terapia	Dos veces (2x)	y/o	Dos veces (2x)
Contraindicación	>2 tiempos adecuados a la edad LSN*	o	<40 mL/min
Monitoreo	Mensual	y/o	Mensual
	Para los pacientes con enfermedades renales preexistentes, o pacientes que están recibiendo tratamiento con fármacos que pueden disminuir la función renal, como pueden tener un mayor riesgo de complicaciones: En el primer mes después del inicio, o la modificación de la terapia (incluyendo cambio de formulación), los controles deberían ser:		
	Semanal	y/o	Semanal
Reducción de la dosis diaria de 10 mg/kg/day (Exjade® Comprimidos dispersables), y de 7 mg/kg/day (Jadenu® Comprimidos recubiertos), respectivamente Si los siguientes parámetros renales se observan en dos visitas consecutivas y no se pueden atribuir a otras causas:			
Paciente adulto	> 33% por encima de la media de pre-tratamiento (aumento no progresivo)		
Paciente pediátrico	> a lo apropiado para su edad LSN *		
Después de reducir la dosis, interrumpir el tratamiento, si:			
Paciente pediátrico y adulto	Aumento progresivo de la creatinina sérica por encima del límite superior normal		

*LNS: límite superior del rango normal

Deterioro de la función hepática

Exjade® no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática (Child Pugh C) (ver "POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").

El tratamiento con Exjade® debe ser iniciado solamente en pacientes con niveles de transaminasas hepáticas basales hasta 5 veces por encima del límite superior normal. La farmacocinética del deferasirox no se vio influida por tales niveles de transaminasas. El deferasirox es eliminado principalmente por glucuronidación y en grado mínimo (alrededor del 8%) metabolizado por las enzimas oxidativas citocromo P450 (ver "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES").

Se ha observado en ensayos clínicos elevación de las transaminasas, sugestivo de hepatitis, hasta 10 veces y más por encima del límite superior normal. Este hecho es poco frecuente (0,3%). Se ha reportado en post-marketing fallo hepático en pacientes tratados con Exjade®. La mayor parte de los fallos hepáticos ocurrió en pacientes con comorbilidades severas incluyendo cirrosis y fallo multiorgánico; se han reportado algunos casos fatales. Se recomienda controlar los valores de transaminasas sanguíneas, bilirrubina y fosfatasa alcalina antes del inicio del

ESV

0050



tratamiento, cada 2 semanas durante el primer mes, y mensualmente a partir del segundo mes de tratamiento. Si se observa un incremento persistente y progresivo de las transaminasas séricas no atribuible a otras causas, se debe interrumpir el tratamiento con Exjade®. Una vez que se haya esclarecido la causa de las anomalías en las pruebas de la función hepática o que se hayan normalizado las cifras, se debe estimar la pertinencia de reanudar cuidadosamente el tratamiento con Exjade® a una dosis inferior, seguido por un aumento gradual de la misma.

Desórdenes hematológicos

Tras la comercialización del producto, se han recibido notificaciones de citopenia (espontáneas o en el marco de los ensayos clínicos) en pacientes tratados con Exjade®. La mayoría de esos pacientes padecían de antemano trastornos hemáticos que se asocian con frecuencia a una insuficiencia medular (ver "REACCIONES ADVERSAS"). No está claro que exista una relación entre estos episodios y el tratamiento con Exjade®. Conforme al tratamiento clínico habitual de tales trastornos hemáticos, se controlará regularmente el hemograma. Se considerará la interrupción de la administración de Exjade® en pacientes que presenten citopenias de causa desconocida. Se puede plantear la reanudación del tratamiento con Exjade® cuando se haya determinado la causa de la citopenia.

Desórdenes gastrointestinales

Puede ocurrir irritación gastrointestinal durante el tratamiento con Exjade®. Se ha reportado ulceración y hemorragia en tubo digestivo superior en pacientes adultos y también en niños y adolescentes recibiendo Exjade®. Raramente ha habido reportes de hemorragia gastrointestinal fatal, especialmente en pacientes de edad avanzada con neoplasias hematológicas avanzadas y/o recuentos plaquetarios bajos. Se ha observado úlceras múltiples en algunos pacientes. Tanto el médico como el paciente deben estar alertas para identificar signos y síntomas de ulceración y hemorragia gastrointestinal durante el tratamiento con Exjade®; se debe efectuar evaluaciones adicionales y tratamiento a la brevedad si se sospecha un evento gastrointestinal adverso. Se han reportado úlceras complicadas con perforación gastrointestinal (incluyendo evolución fatal).

Se debe ser cauteloso en pacientes medicados con Exjade® y con drogas con potencial ulcerogénico, tales como AINEs, corticoides, bifosfonatos, en pacientes anticoagulados (ver "Interacciones") y en pacientes con recuentos plaquetarios $<50 \times 10^9/L$.

Reacciones de hipersensibilidad

Ocasionalmente se han registrado reacciones de hipersensibilidad graves (como anafilaxia y angioedema), que en la mayoría de los casos comenzaron en el primer mes de tratamiento (ver "REACCIONES ADVERSAS"), en pacientes tratados con Exjade®. Si las reacciones fueran graves, se interrumpirá la administración de Exjade® y se realizarán las intervenciones médicas apropiadas. Exjade® no deberá volver a administrarse en pacientes que han experimentado previamente reacciones de hipersensibilidad con deferasirox debido al riesgo de shock anafiláctico.

ESV

Desórdenes de la piel

Han sido reportados casos de Síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis tóxica epidérmica (NTE) durante el período post-marketing. El riesgo de otras reacciones cutáneas incluyendo RDESS (reacción a la droga con eosinofilia y síntomas sistémicos) no puede ser excluido. Si se sospechan reacciones cutáneas severas Exjade® debe ser discontinuado inmediatamente y no se debe volver a administrar.

Se han informado casos aislados de eritema multiforme durante el tratamiento con Exjade®.

Durante el tratamiento con Exjade® pueden aparecer exantemas. Si son de una intensidad entre leve y moderada se podrá continuar el tratamiento con Exjade® sin proceder a reajustes de la dosis, ya que los exantemas a menudo desaparecen de forma espontánea. En el caso de que sean más graves y obliguen a una interrupción del tratamiento, se puede reanudar la administración de Exjade® una vez que los exantemas hayan cedido, pero a una dosis inferior, para luego aumentarla de forma gradual.

Trastornos auditivos y visuales

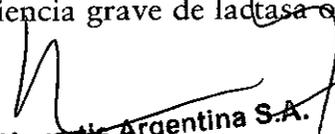
Se han comunicado trastornos auditivos (deterioro de la audición) y oculares (opacidades del cristalino) con el tratamiento con Exjade® (ver "REACCIONES ADVERSAS"). Se recomienda efectuar pruebas auditivas y oftalmológicas (incluido el examen del fondo del ojo) antes del inicio del tratamiento con Exjade® y, luego, a intervalos regulares (cada 12 meses). Si se observan anomalías, tal vez sea necesario reducir la dosis o suspender la administración.

Otras consideraciones

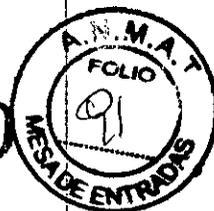
Se recomienda valorar la ferritina sérica 1 vez por mes a fin de determinar la respuesta del paciente al tratamiento (ver "POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN"). En pacientes que alcanzan el objetivo de niveles de ferritina sérica (generalmente entre 500 y 1000 µg/L), deben considerarse reducciones en pasos de 5 a 10 mg/Kg para mantener los niveles de ferritina dentro del rango esperado. Si la concentración de ferritina sérica es siempre inferior a 500 µg/L, se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento. Como ocurre con otros tratamientos quelantes de hierro, el riesgo de toxicidad por Exjade® puede aumentar cuando altas dosis son administradas inapropiadamente en pacientes con baja carga de hierro o con ferritina sérica apenas elevada.

La administración de Exjade® no trae aparejado un retraso de crecimiento en los niños con un seguimiento de hasta 5 años en ensayos clínicos. De todos modos, como medida de precaución general, se pueden vigilar el peso corporal y el aumento de estatura a intervalos regulares (cada 12 meses) en los pacientes pediátricos.

Los comprimidos contienen lactosa (1,1 mg de lactosa por cada mg de deferasirox). No se recomienda su administración a pacientes con trastornos hereditarios inusuales de intolerancia a la galactosa, deficiencia grave de lactasa o absorción deficiente de glucosa o galactosa.


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

0050



Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria

No se han estudiado los efectos de Exjade® sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar máquinas. Los pacientes que experimenten el poco frecuente efecto adverso del mareo deben ejercer cautela a la hora de conducir o utilizar máquinas.

PRECAUCIONES

Interacciones

Agentes que pueden disminuir la exposición sistémica de Exjade®

En un estudio hecho con voluntarios sanos, la administración concomitante de Exjade® (una dosis única de 30 mg/Kg) y rifampicina (potente inductor de UDP-glucuronosiltransferasa -UGT-) a dosis repetidas de 600 mg/día, resultó en una reducción del 44% (90% IC: 37-51%) de la exposición a deferasirox. Por lo tanto, el uso concomitante de Exjade® y potentes inductores de UGT (rifampicina, fenitoína, fenobarbital, ritonavir) puede resultar en una disminución de la eficacia de Exjade®. En caso de uso concomitante de Exjade® y un poderoso inductor de UGT, deberá considerarse incrementar la dosis de Exjade®, basado en la respuesta clínica al tratamiento.

Interacción con las comidas

La biodisponibilidad del deferasirox puede aumentar en grado variable cuando el fármaco se administra con alimentos. Por lo tanto, Exjade® se debe tomar con el estómago vacío, al menos 30 minutos antes de comer, de preferencia en el mismo momento de la jornada (ver "POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").

Interacción con midazolam y otros agentes que son metabolizados por el CYP3A4

En un estudio hecho con voluntarios sanos, la administración concomitante de Exjade® y midazolam (un sustrato del CYP3A4) resultó en una reducción del 17% de la exposición del midazolam (IC del 90%: 8% a 26%). Este efecto puede ser más intenso en el contexto clínico. En consecuencia, se debe ser cuidadoso (riesgo de reducción de la eficacia) cuando deferasirox es administrado con sustancias metabolizadas por el CYP3A4 (ciclosporina, simvastatina, anticonceptivos hormonales).

Interacción con repaglinide y otros agentes que son metabolizados por el CYP2C8

En un estudio hecho con voluntarios sanos, la administración concomitante de Exjade® (dosis diarias repetidas de 30 mg/Kg) y una única dosis de 0,5 mg de repaglinide, un sustrato del CYP2C8, resultó en un aumento del ABC para repaglinide y de la $C_{máx}$ de 131% (90% IC: 103-164%) y de 62% (90% IC: 42-84%), respectivamente. Cuando se utiliza concomitantemente Exjade® y repaglinide, se debe controlar cuidadosamente los niveles de glucemia. No puede excluirse la interacción de Exjade® con otros sustratos de CYP2C8, como paclitaxel.



Interacción con teofilina y otros agentes que son metabolizados por el CYP1A2

En un estudio hecho con voluntarios sanos, la administración concomitante de Exjade® (dosis repetida de 30 mg/Kg/día) y teofilina, sustrato del CYP1A2 (dosis única de 120 mg) resultó en un incremento del 84% (90%: IC 73% a 95%) del ABC para teofilina. La $C_{máx}$ a dosis única no fue afectada, pero se espera que ocurra un incremento de la $C_{máx}$ para teofilina con la dosificación crónica. Cuando se utiliza concomitantemente Exjade® y teofilina debe considerarse el monitoreo de la concentración de teofilina y la posible reducción de la dosis de la misma. Es posible la interacción entre Exjade® y otros sustratos de CYP1A2.

Interacción con colestiramina

El uso concomitante de Exjade® con colestiramina puede resultar en la disminución de la eficacia de Exjade®. En voluntarios sanos, la administración de colestiramina después de una única dosis de deferasirox resultó en una disminución del 45% en la exposición de deferasirox (ABC). Evite el uso concomitante de colestiramina con Exjade®. Si usted debe administrar estos medicamentos juntos, considere incrementar la dosis inicial de Exjade® a 30 mg/Kg y controle los niveles de ferritina sérica y las respuestas clínicas para modificaciones de dosis adicionales.

Otros

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

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

Lo perfiles de seguridad de deferasirox en combinación con otros quelantes del hierro (deferoxamina, deferiprona) observados en estudios clínicos, experiencia post-marketing o literatura publicada (según aplique) fue consistente con lo caracterizado para monoterapia.

No se ha estudiado formalmente la administración simultánea de Exjade® y de antiácidos que contengan aluminio. Si bien el deferasirox presenta mucho menor afinidad por el aluminio que por el hierro, los comprimidos de Exjade® no deben tomarse con preparados antiácidos que contengan aluminio.

La administración concomitante de Exjade® con drogas potencialmente ulcerogénicas tales como AINEs, corticoides, bifosfonatos y el uso de Exjade® en pacientes bajo terapia anticoagulante pueden aumentar el riesgo de irritación gastrointestinal (ver "ADVERTENCIAS").

Embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos clínicos sobre la exposición al deferasirox durante el embarazo. Los estudios realizados en animales revelan una cierta toxicidad en la reproducción a dosis tóxicas para la progenitora (ver "Datos de toxicidad preclínica"). Se desconoce cuál es el riesgo para los seres humanos.

Como medida de precaución, se recomienda no administrar Deferasirox durante el embarazo, salvo en caso estrictamente necesario.

ESV



Lactancia

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

0050

Mujeres con potencial de procrear

Estudios en animales demostraron que el Deferasirox no fue teratogénico en la rata o el conejo pero incrementó la frecuencia de variaciones esqueléticas y embriones nacidos muertos en ratas con altas dosis que fueron severamente tóxicas a la madre sin sobrecarga de hierro. Deferasirox no causó otros efectos sobre la fertilidad o en la reproducción. El riesgo potencial en humanos es desconocido.

Se debe tener precaución al combinar Deferasirox con agentes hormonales anticonceptivos que se metabolizan a través del CYP3A4 debido a posible disminución en la eficacia de los agentes anticonceptivos.

Fertilidad

Deferasirox no afectó la fertilidad o reproducción de las ratas en estudio aún en dosis tóxicas.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

En estudios clínicos en pacientes con sobrecarga de hierro transfusional las reacciones que se observan con mayor frecuencia durante la administración continua de Deferasirox a pacientes adultos y pediátricos figuran los trastornos gastrointestinales, en alrededor del 26% de los pacientes (principalmente náuseas, vómitos, diarrea o dolor abdominal), y el exantema cutáneo, en alrededor del 7%. Estas reacciones dependen de la dosis, son en su mayoría leves o moderadas, generalmente transitorias y casi todas desaparecen incluso si prosigue el tratamiento. En alrededor del 36% de los pacientes se observan incrementos leves y no progresivos de la creatinina sérica, la mayoría de las veces dentro del intervalo normal de valores. Tales incrementos dependen de la dosis, a menudo se resuelven de forma espontánea y a veces se pueden suavizar mediante la reducción de la dosis (ver "ADVERTENCIAS").

En estudios clínicos en pacientes con sobrecarga de hierro transfusional, alrededor del 2% de los pacientes se han comunicado alzas de las transaminasas hepáticas. Éstas no dependían de la dosis y la mayor parte de los pacientes exhibían valores elevados antes de recibir Deferasirox. Las cifras de transaminasas más de 10 veces mayores que el límite superior del intervalo normal de valores, indicativas de hepatitis, no son frecuentes (un 0,3%). Ha habido reportes post-marketing de fallo hepático en pacientes tratados con Deferasirox. La mayoría de los reportes de fallo hepático se observaron en pacientes con comorbilidades significativas incluyendo cirrosis hepática y fallo multiorgánico; algunos de estos pacientes murieron.

En un estudio de 1 año aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en pacientes con síndromes talasemia no dependientes de transfusiones y sobrecarga

ESV



de hierro, los eventos adversos más frecuentes relacionados con el fármaco del estudio fueron diarrea (9,1%), erupción (9,1%) y náuseas (7,3%) según informaron los pacientes que recibieron 10 mg/kg/día de Exjade®. Se informaron valores anormales de creatinina sérica y depuración de creatinina en el 5,5% y el 1,8%, respectivamente, de pacientes que recibieron 10 mg/kg/día de Exjade®. Se informaron aumentos de las transaminasas hepáticas 2 veces mayores al límite inicial y 5 veces mayores al límite superior al normal en el 1,8% de pacientes tratados con 10 mg/kg/día de Deferasirox.

0050

Durante la administración de quelantes de hierro, así como de Deferasirox, ocasionalmente se han observado opacidades del cristalino y pérdidas de audición de las frecuencias altas (ver "ADVERTENCIAS").

Tras el tratamiento con Deferasirox en estudios clínicos se han registrado las siguientes reacciones adversas, que se enumeran en la Tabla 9. Las reacciones adversas se han ordenado como sigue, de acuerdo con la siguiente convención: *muy frecuentes* ($\geq 1/10$); *frecuentes* ($\geq 1/100$, $< 1/10$); *poco frecuentes* ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); *raras* ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$). En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se especifican por orden decreciente de gravedad.

Resumen tabulado de reacciones adversas a la droga según ensayos clínicos

Tabla 9 Reacciones adversas procedentes de los ensayos clínicos

Trastornos psíquicos <i>Poco frecuentes:</i> Ansiedad, trastornos del sueño.
Trastornos del sistema nervioso <i>Frecuentes:</i> Cefalea. <i>Poco frecuentes:</i> Mareo.
Trastornos de la vista <i>Poco frecuentes:</i> Catarata, maculopatía. <i>Raros:</i> Neuritis óptica.
Trastornos del oído y del laberinto <i>Poco frecuentes:</i> Pérdida de audición.
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino <i>Poco frecuentes:</i> Dolor laríngeo
Trastornos gastrointestinales <i>Frecuentes:</i> Diarrea, estreñimiento, vómitos, náuseas, dolor abdominal, distensión abdominal, dispepsia. <i>Poco frecuentes:</i> Hemorragia gastrointestinal, úlcera gástrica (incluyendo úlceras múltiples), úlcera duodenal, gastritis, pancreatitis aguda. <i>Raros:</i> Esofagitis.
Trastornos hepatobiliares <i>Frecuentes:</i> Aumento de las transaminasas. <i>Poco frecuentes:</i> Hepatitis, colelitiasis.
Trastornos cutáneos y subcutáneos <i>Frecuentes:</i> Exantema, prurito. <i>Poco frecuentes:</i> Trastorno de la pigmentación. <i>Raros:</i> Eritema multiforme.

ESV



Trastornos renales y urinarios <i>Muy frecuentes:</i> Aumento de la creatinina sérica. <i>Frecuentes:</i> Proteinuria. <i>Poco frecuentes:</i> Trastorno tubular renal (síndrome de Fanconi).	0050
Trastornos generales y en el sitio de administración <i>Poco frecuentes:</i> Pirexia, edema, fatiga.	

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

Lista de reacciones adversas a la droga, según notificaciones espontáneas post-comercialización

Las reacciones adversas de la Tabla 10 fueron notificadas espontáneamente y no siempre es posible establecer de manera fiable su frecuencia o relación causal con la exposición al fármaco.

Tabla 10 Reacciones adversas procedentes de notificaciones espontáneas (Frecuencia desconocida)

Trastornos renales y urinarios Insuficiencia renal aguda (sobre todo aumento de la creatinina sérica ≥ 2 veces por encima del límite superior de la normalidad y generalmente reversible tras interrumpir el tratamiento), nefritis tubulointersticial.
Desórdenes gastrointestinales Perforación gastrointestinal
Trastornos hepatobiliares Insuficiencia hepática.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Síndrome Stevens-Johnson, vasculitis hipersensitiva, urticaria, alopecia, necrosis epidérmica tóxica (NET).
Trastornos del sistema inmunitario Reacciones de hipersensibilidad (como reacciones anafilácticas y angioedema).

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Citopenias

Tras la comercialización del producto se han recibido notificaciones de citopenia (tanto espontáneas como en ensayos clínicos), como neutropenia, trombocitopenia y anemia agravada, en pacientes tratados con Deferasirox. La mayoría de los pacientes afectados presentaban trastornos hematológicos previos que se asocian con frecuencia a una insuficiencia medular (ver "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES"). No se ha aclarado la relación entre estos episodios y el tratamiento con Deferasirox.

Pancreatitis

ESN


Novartis Argentina S.A.
Farm Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Aporerado



Se han observado casos serios de pancreatitis aguda con y sin condiciones biliares subyacentes documentadas.

Población pediátrica

Se ha reportado tubulopatía renal en pacientes tratados con Deferasirox. La mayoría de estos pacientes eran niños y adolescentes con β -talasemia y niveles de ferritina sérica $<1500 \mu\text{g/L}$.

0050

En un estudio observacional de 5 años de duración en el que 267 niños de 2 a <6 años (enrolados) con hemosiderosis transfusional recibieron deferasirox, no se encontraron hallazgos inesperados de seguridad con respecto a las reacciones adversas o anomalías de laboratorio. Incrementos en la creatinina sérica de $>33\%$ y sobre el límite superior al normal (LSN) en ≥ 2 ocasiones consecutivas fueron observadas en $3,1\%$ de los niños y elevación de la alanina aminotransferasa (ALT) superior a 5 veces la LSN fue reportada en $4,3\%$ de los niños. Las reacciones adversas más frecuentes observadas con una sospecha de relación a la droga del estudio fueron aumento en ALT ($21,1\%$), incremento en aspartato aminotransferasa (AST, $11,9\%$), vómitos ($5,4\%$), rash ($5,0\%$), incremento en la creatinina sanguínea ($3,8\%$), dolor abdominal ($3,1\%$) y diarrea ($1,9\%$). El crecimiento global y desarrollo no fueron afectados en esta población pediátrica.

SOBREDOSIFICACIÓN

Se han registrado casos de sobredosificación (ingestión de dosis 2 a 3 veces mayores que la dosis recetada durante varias semanas). En un caso, ello redundó en una hepatitis sub-clínica que se resolvió sin secuelas duraderas tras suspender la administración del medicamento. Las dosis únicas 80 mg/Kg fueron bien toleradas por pacientes talasémicos con sobrecarga de hierro, observándose tan sólo náuseas y diarreas leves. Las dosis únicas de hasta 40 mg/Kg fueron bien toleradas por individuos sanos.

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

*Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777*

PRESENTACIONES

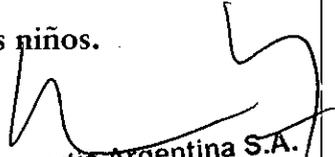
Envases de 28 comprimidos dispersables.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a menos de 30°C y proteger de la humedad.

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

ESV


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Aonderado



Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 53.106
®Marca Registrada

Elaborado en: Novartis Pharma Stein AG - Stein, Suiza.

0050

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeronic - Químico, Farmacéutico.

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111

www.novartis.com.ar

CDS: 17/10/2016

Tracking Number: N/A

ESV


Novartis Argentina S.A.
Farm Sergio Imirtzian
Gte de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

ORIGINAL



Novartis

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

EXJADE®
DEFERASIROX

0050

Comprimidos dispersables
Venta bajo receta

Industria Suiza

Este prospecto contiene información útil para su tratamiento.
Por favor, léalo cuidadosamente antes de comenzar su tratamiento.
Si tiene más preguntas, por favor, hable con su médico. Recuerde, esta medicina ha sido prescrita para usted o para su hijo, por lo que no debería dársela a otras personas, ni lo utilice para otros problemas a no ser que el médico así se lo indique.

FÓRMULA

Cada comprimido dispersable de Exjade® 125 mg contiene:

Deferasirox.....125 mg
Excipientes: lactosa monohidratada 135,9 mg; crospovidona 85,0 mg; celulosa microcristalina 63,3 mg; povidona (K30) 12,8 mg; lauril sulfato de sodio 2,1 mg; sílice coloidal anhidra 0,9 mg; estearato de magnesio c.s.

Cada comprimido dispersable de Exjade® 250 mg contiene:

Deferasirox.....250 mg
Excipientes: lactosa monohidratada 271,8 mg; crospovidona 170,0 mg; celulosa microcristalina 126,6 mg; povidona (K30) 25,6 mg; lauril sulfato de sodio 4,2 mg; sílice coloidal anhidra 1,8 mg; estearato de magnesio c.s.

Cada comprimido dispersable de Exjade® 500 mg contiene:

Deferasirox.....500 mg
Excipientes: lactosa monohidratada 543,6 mg; crospovidona 340,0 mg; celulosa microcristalina 290,4 mg; povidona (K30) 51,2 mg; lauril sulfato de sodio 8,4 mg; sílice coloidal anhidra 3,6 mg; estearato de magnesio c.s.

En este prospecto:

- ✓ ¿Qué es Exjade® y para qué se utiliza?
- ✓ Antes de tomar Exjade®
- ✓ Forma de administrar Exjade®
- ✓ Posibles efectos adversos
- ✓ ¿Cómo conservar Exjade®?
- ✓ Presentaciones

✓ ¿Qué es Exjade® y para qué se utiliza?

¿Qué es Exjade®?

ESN


Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado



Exjade® contiene un principio activo denominado deferasirox. Deferasirox es un quelante que se utiliza para eliminar el exceso de hierro de los tejidos corporales.

¿Para qué sirve Exjade®?

- *Sobrecarga de hierro transfusional (exceso de hierro en pacientes que reciben transfusiones sanguíneas regulares)*

0050

Exjade® se utiliza como tratamiento de la sobrecarga de hierro debida a transfusiones sanguíneas, en adultos, adolescentes o niños mayores de 2 años de edad.

Los pacientes que tienen determinados tipos de anemias, como talasemia, drepanocitosis o síndromes mielodisplásicos, pueden necesitar transfusiones sanguíneas reiteradas. Sin embargo, las transfusiones sanguíneas reiteradas pueden provocar una acumulación de hierro en exceso. Esto se debe a que la sangre contiene hierro y el cuerpo no tiene una manera natural de eliminar el exceso de hierro recibido en las transfusiones sanguíneas.

- *Síndromes talasemia no dependiente de transfusiones (exceso de hierro en pacientes que no reciben transfusiones sanguíneas regulares).*

Exjade® se utiliza como tratamiento de pacientes con sobrecarga de hierro relacionada con sus síndromes de talasemia pero que no dependen de transfusiones. En este caso, puede utilizarse para tratar adultos, adolescentes y niños mayores de 10 años. En pacientes con síndromes de talasemia no dependientes de transfusiones, es posible que con el tiempo se desarrolle una sobrecarga de hierro debido a la mayor absorción de hierro alimentario en respuesta a recuentos bajos de células sanguíneas. En pacientes talasémicos que no reciben transfusiones sanguíneas regulares, se observan mayores niveles de hierro generalmente solo en mayores de 10 años de edad.

Con el tiempo, el hierro en exceso puede dañar órganos importantes como el hígado y el corazón.

Para reducir el hierro en exceso y el riesgo de que provoque daño en los órganos, se utilizan medicamentos denominados quelantes del hierro.

¿Cómo funciona Exjade®?

Exjade® retiene y elimina el hierro en exceso que luego se excreta principalmente en las heces.

Si usted tiene alguna pregunta acerca de cómo funciona Jadenu® o por qué este medicamento se le ha recetado a usted, consulte con su médico.

Control del tratamiento con Exjade®

Se le harán pruebas regulares (sangre, orina o Resonancia Magnética [MRI]) antes y durante el tratamiento. Con ellas se controlará la cantidad de hierro en el cuerpo (nivel de ferritina, contenido de hierro en hígado y/o bazo) para determinar si Exjade® está funcionando correctamente. Mediante las pruebas también se controlarán la función renal (nivel sanguíneo de creatinina, presencia de proteína en la orina) y la función hepática (nivel sanguíneo de transaminasas, bilirrubina y fosfatasa alcalina). El médico considerará todas estas pruebas al momento de decidir la dosis de Exjade® más adecuada para usted y también usará estas pruebas para decidir cuándo debe dejar de tomar Exjade®.

ESV

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11524
Apoderado



Todos los años durante el tratamiento se le realizarán pruebas oftalmológicas y auditivas antes de iniciar Exjade® como medida preventiva.
Si tiene alguna pregunta sobre cómo funciona Exjade® o por qué se le recetó este medicamento, consulte con su médico.

✓ **Antes de tomar Exjade®**

Siga cuidadosamente las indicaciones que le ha dado el médico. Puede que difieran de la información contenida en este prospecto.

0050

No tome Exjade®

- Si usted es alérgico (hipersensible) a deferasirox o a cualquiera de los excipientes de Exjade® enumerados al principio de este prospecto.
- Si usted piensa que puede ser alérgico, consulte con su médico.
- Si usted tiene problemas renales serios.
- Si usted tiene un síndrome mielodisplásico avanzado, o un cáncer avanzado.

Si tal es su caso, avise al médico antes de tomar Exjade®. Si usted cree que es alérgico, consulte con el médico.

Tenga especial cuidado con Exjade®

Antes de tomar Exjade®:

Si algo de lo siguiente le aplica a usted informe a su médico antes de tomar Exjade®

- Si sufre de trastornos renales o hepáticos.
- Si ha tomado recientemente o está tomando analgésicos, antiinflamatorios o bifosfonatos orales (ver "*Toma de otros medicamentos con Exjade®*").
- Si usted está tomando o ha tomado recientemente anticoagulantes (ver "*Toma de otros medicamentos con Exjade®*").
- Si usted tiene un recuento bajo de plaquetas.

Mientras toma Exjade®:

Informe a su médico inmediatamente si usted tiene alguno de estos síntomas durante el tratamiento con Exjade®.

- Si vomita sangre o si tiene deposiciones negras.
- Si tiene quemazón frecuente en pecho o abdomen o dolor abdominal (úlceras), especialmente después de comer o de tomar Exjade®.
- Si detecta un notable descenso en la cantidad de orina (signo de problema renal).
- Si se le manifiesta prurito intenso, dificultad para respirar y mareos o hinchazón en el rostro y la garganta principalmente (signos de reacción alérgica severa).
- Si le aparece piel roja, rash, ampollas en labios, ojos o boca, descamación de la piel, fiebre (signos de reacción severa en la piel).
- Si usted experimenta una combinación de somnolencia, dolor abdominal en el cuadrante derecho, color amarillento de la piel y ojos y orina oscura (signos de problemas de hígado).

ESV


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado



Personas ancianas (mayores de 65 años de edad)

Las personas de más de 65 años pueden utilizar Exjade® en dosis equivalentes a las de los adultos. Los pacientes mayores pueden presentar más efectos adversos que los más jóvenes, y deben ser vigilados más de cerca por su médico, por la posibilidad de aparición de efectos colaterales que podrían requerir un ajuste de dosis.

0050

Niños y adolescentes (de 2 a 17 años de edad)

Exjade® se puede administrar a los adolescentes y niños mayores de 2 años de edad. El médico vigilará periódicamente el peso y el crecimiento del paciente durante el tratamiento y procederá a ajustar la dosis si fuera necesario.

Toma de otros medicamentos con Exjade®

Por favor, avise al médico si usted está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluso de venta sin receta. Esto incluye:

- Midazolam (usado para aliviar la ansiedad y/o dificultad para dormir)
- Ciclosporina (usada en trasplantes para prevenir el rechazo o para otras condiciones como artritis reumatoidea o dermatitis atópica).
- Simvastatina (usada para bajar el colesterol).
- Anticonceptivos hormonales (medicinas para prevenir el embarazo).
- Ciertos analgésicos o antiinflamatorios (como aspirina, ibuprofeno, corticoides).
- Bifosfonatos orales (usados para tratar la osteoporosis).
- Anticoagulantes (usados para prevenir o tratar coágulos sanguíneos).
- Repaglinide (usado en el tratamiento de la diabetes).
- Rifampicina (usada en el tratamiento de la tuberculosis).
- Fenitoína y fenobarbital (usados en el tratamiento de la epilepsia).
- Ritonavir (usado en el tratamiento de la infección por HIV).
- Paclitaxel (usado en el tratamiento del cáncer).
- Teofilina (usado en el tratamiento de enfermedades respiratorias, como asma).

Su médico puede necesitar analizar en su sangre el nivel de algunos medicamentos. Su médico tomará en consideración estos análisis al decidir la dosis más adecuada de estos medicamentos para usted.

Toma de Exjade® con alimentos y bebidas

Exjade® se debe tomar con el estómago vacío, por lo menos 30 minutos antes de ingerir algún alimento.

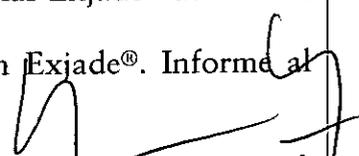
No disuelva los comprimidos dispersable de Exjade® en bebidas gaseosas o leche.

Embarazo y lactancia

El efecto de Exjade® en la fertilidad humana es desconocido.

Exjade® no se debe utilizar durante el embarazo, salvo en caso estrictamente necesario. Si usted está embarazada o cree estarlo, avise al médico antes de tomar Exjade®. El médico le hablará de los posibles riesgos de tomar Exjade® durante el embarazo.

No se recomienda la lactancia durante el tratamiento con Exjade®. Informe al médico si usted está amamantando.


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 1152
Apoderado



Manejo de vehículos y utilización de máquinas

Si usted siente mareos al tomar Exjade®, no conduzca vehículos ni utilice herramientas o máquinas hasta que los mareos hayan desaparecido.

Información importante sobre uno de los ingredientes de Exjade®

Exjade® contiene lactosa. Si usted tiene una intolerancia severa a la lactosa, avísele a su médico antes de tomar Exjade®.

0050

✓ Forma de administrar Exjade®

Siempre tome Exjade® exactamente como le ha indicado el médico. Si tiene dudas, consulte con el médico.

Exjade® y Jadenu® son formulaciones diferentes con el mismo ingrediente activo, deferasirox; sin embargo, la dosis se modificará al cambiar de Jadenu® a Exjade®.

Cuánto tomar de Exjade®

La dosis de Exjade® depende del peso corporal del paciente. El médico le indicará cuántos comprimidos dispersables debe tomar en su caso.

La dosis diaria de Exjade® al inicio del tratamiento suele ser:

- 20 mg por kilogramo de peso corporal para pacientes que reciben transfusiones sanguíneas regulares.
- 7 mg por kilogramo de peso corporal para pacientes que no reciben transfusiones sanguíneas regulares.

La dosis diaria máxima recomendada es:

- 40 mg por kilogramos de peso corporal para pacientes que reciben transfusiones sanguíneas regulares.
- 20 mg por kilogramos de peso corporal para pacientes que no reciben transfusiones sanguíneas regulares.

Cuándo tomar Exjade®

Usted debe tomar Exjade®:

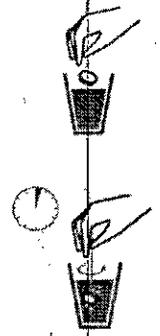
- Una vez al día, todos los días, aproximadamente a la misma hora.
- Con el estómago vacío,
- Luego espere por lo menos 30 min antes de ingerir algún alimento.

La toma de Exjade® a la misma hora de la jornada le ayudará a recordar cuándo tomar los comprimidos dispersables.

Cómo tomar Exjade®

- Vierta los comprimidos dispersables en un vaso con agua o con jugo de manzana o de naranja (100 - 200 mL).

- Agite hasta disolución completa. El líquido contenido en el vaso se verá turbio.



ESV



- Beba todo el contenido del vaso. Luego añada un poco de agua o jugo a lo que resta en el vaso y beba este líquido también.

No disuelva los comprimidos dispersables en bebidas gaseosas o leche.

No mastique, parta ni triture los comprimidos dispersables.

No los ingiera enteros.

0050

Duración del tratamiento con Exjade®

Es importante tomar Exjade® todos los días y continuar el tratamiento exactamente como le ha sido prescrito. Este tratamiento es de largo plazo y **posiblemente dure meses o años**. El médico controlará regularmente su estado de salud para determinar si Exjade® está surtiendo el efecto deseado.

Si tiene alguna pregunta acerca de cuánto tiempo debe tomar Exjade®, hable con su médico.

Si toma más Exjade® de lo debido

Si usted ha tomado más comprimidos dispersables de lo debido o si otra persona toma comprimidos dispersables de Exjade® por accidente, consulte a su médico inmediatamente. Lleve consigo el envase de comprimidos dispersables. Puede ser necesario un tratamiento médico.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

Si olvidó tomar Exjade®

Si usted se ha olvidado de tomar una dosis, tómela en cuanto se acuerde en el transcurso del día. Tome la próxima dosis según como estaba previsto. No tome una dosis doble al día siguiente para compensar la dosis omitida.

Efectos de suspender el tratamiento con Exjade®

No deje de tomar Exjade®, salvo si su médico así lo indica. Si usted suspende el tratamiento, el hierro sobrante no será eliminado de su organismo (ver "Duración del tratamiento con Exjade®").

Posibles efectos adversos

Como todos los medicamentos, Exjade® puede tener efectos secundarios, aunque no todo paciente los experimenta.

Detenga la administración de Exjade® y busque ayuda médica inmediatamente si usted o su hijo experimentan:

Síntomas los cuales pueden ser signos de reacción alérgica:

- Dificultad para tragar.
- Hinchazón en la cara, labios, lengua o garganta.
- Picazón severa de la piel, con rash o zonas de hinchazón.

Algunos efectos adversos pueden ser serios

ESV



Si usted sufre alguno de los efectos adversos enumerados a continuación, avise a su médico de inmediato.

Algunos efectos adversos son poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes)

- Si vomita sangre o si tiene deposiciones negras.
- Si sufre de frecuente ardor en pecho, estómago o abdomen o si tiene dolor abdominal especialmente después de comer o de tomar Exjade® (signos de úlceras).
- Si nota un descenso notable de la cantidad de orina (signo de problemas renales).
- Si usted presenta una combinación de somnolencia, dolor en región superior derecha del abdomen, color amarillo de piel u ojos y orina oscura (signo de enfermedad de hígado).
- Si usted presenta pérdida parcial de la visión.
- Dolor de espalda repentino o dolor del lado derecho del abdomen (signos de cálculos renales)
- Dolor grave en la parte alta del estómago (pancreatitis).

0050

Algunos efectos adversos son raros (estos efectos adversos pueden afectar hasta 1 de cada 10000 pacientes)

- Rash, piel roja, ampollas en los labios, ojos o boca, descamación de la piel, fiebre.

También informados

(Frecuencia desconocida: la frecuencia no puede ser estimada de los datos disponibles)

- Desgarro en el estómago o en la pared intestinal que puede ser dolorosa y causar náuseas.

Otros posibles efectos adversos

Otros efectos adversos se incluyen en la lista de abajo. Si estos efectos adversos se tornan severos por favor informe a su médico.

Algunos efectos adversos son muy frecuentes (estos efectos adversos pueden afectar más de 1 cada 10 pacientes)

- Análisis renal de sangre anormal (incremento de creatinina).

Algunos efectos secundarios son frecuentes (afectan hasta 1 de 10 pacientes)

- Trastornos gastrointestinales, como náuseas, vómitos, diarrea, dolor de estómago, flatulencia, estreñimiento, indigestión.
- Prurito.
- Dolor de cabeza.
- Análisis de sangre, para evaluar el estado del hígado, anormales (incremento de la transaminasa).
- Proteínas en la orina.

Otros efectos secundarios son poco frecuentes (afectan a menos de 1 cada 100 personas)

ESV



Si los siguientes efectos secundarios lo afectan a usted gravemente, avise al médico:

- Mareo.
- Fiebre.
- Visión borrosa.
- Reducción de la capacidad de audición.
- Dolor de garganta.
- Hinchazón de brazos o piernas.
- Cambio de color de la piel.
- Angustia.
- Trastorno del sueño.
- Cansancio.

0050

La frecuencia de algunos efectos adversos es desconocida

- Pérdida de cabello.

Si nota usted algún efecto secundario no mencionado en este prospecto, por favor, comuníquelo al médico o farmacéutico.

✓ ¿Cómo conservar Exjade®?

Conservar a menos de 30°C y proteger de la humedad.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

✓ Presentaciones

Envases de 28 comprimidos dispersables.

*Ante cualquier inconveniente con el producto
el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>
o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234*

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 53.106
®Marca Registrada

Elaborado en: Novartis Pharma Stein AG - Stein, Suiza.

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic - Químico, Farmacéutico.

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111

www.novartis.com.ar

BPL: 17/10/2016

Tracking Number: N/A

ESN


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 1152
Apoderado