



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

"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

DISPOSICIÓN N°

6727

BUENOS AIRES, 12 JUN 2017

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-013711-16-0 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 nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada JADENU / DEFERASIROX, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, DEFERASIROX 90 mg - 180 mg - 360 mg; aprobada por Certificado N° 58.066.

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 por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

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

DISPOSICIÓN Nº 6427

Decreto Nº 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

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 Nº 1490/92 y Decreto Nº 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 a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada JADENU / DEFERASIROX, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, DEFERASIROX 90 mg - 180 mg - 360 mg, los nuevos proyectos de prospectos de fojas 172 a 243 y los nuevos proyectos de información para el paciente de fojas 245 a 268, desglosando de fojas 172 a 195 y 245 a 252.



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

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

DISPOSICIÓN N° 6427

ARTICULO 2º. - Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 58.066, consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de copia autenticada de la presente Disposición. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-013711-16-0

DISPOSICIÓN N°

Jfs

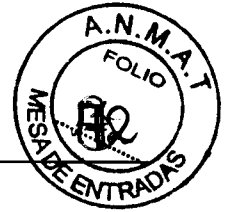
6427


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

PROYECTO DE PROSPECTO POR TRIPLICADO

Novartis

6727

**JADENU®
DEFERASIROX**

12 JUN 2017

Comprimidos recubiertos
Venta Bajo Receta**FÓRMULA**

Cada comprimido recubierto de Jadenu® 90 mg contiene:

Deferasirox.....90 mg
 Excipientes: Celulosa microcristalina PH 102 29,16 mg; Celulosa microcristalina PH 101 24,45 mg; Crospovidona 11,34 mg; Povidona K30 3,65 mg; Estearato de magnesio 2,43 mg; Dióxido de silicio coloidal 0,81 mg; Poloxamero 188 0,16 mg; Opadry azul 5,00 mg.

Cada comprimido recubierto de Jadenu® 180 mg contiene:

Deferasirox.....180 mg
 Excipientes: Celulosa microcristalina PH 102 58,32 mg; Celulosa microcristalina PH 101 48,90 mg; Crospovidona 22,68 mg; Povidona K30 7,30 mg; Estearato de magnesio 4,86 mg; Dióxido de silicio coloidal 1,62mg; Poloxamero 188 0,32 mg; Opadry azul 10,00 mg.

Cada comprimido recubierto de Jadenu® 360 mg contiene:

Deferasirox.....360 mg
 Excipientes: Celulosa microcristalina PH 102 116,64 mg; Celulosa microcristalina PH 101 97,80 mg; Crospovidona 45,36 mg; Povidona K30 14,60 mg; Estearato de magnesio 9,72 mg; Dióxido de silicio coloidal 3,24 mg; Poloxamero 188 0,64 mg; Opadry azul 19,00 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente quelante (Código ATC: V03A C03).

INDICACIONES

Jadenu® 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).

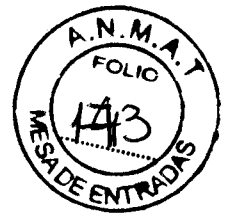
Jadenu® también está indicado para el tratamiento de sobrecarga crónica de hierro en pacientes con síndromes talasemia no dependientes de transfusión en mayores de 10 años de edad.

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 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 Cu²⁺ y Zn²⁺, y no produce concentraciones séricas constantemente reducidas de dichos metales.

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

6727



Propiedades farmacodinámicas

Los efectos farmacodinámicos probados en un estudio de balance metabólico de hierro llevados a cabo con la formulación de los comprimidos dispersables mostraron que Deferasirox (10, 20, y 40 mg por kg por día) fue capaz de inducir una excreción media neta de hierro (0,119, 0,329, y 0,445 mg Fe/kg de peso corporal por día, respectivamente) dentro del rango clínico relevante (0,1 a 0,5 mg por kg por día). La excreción de hierro fue predominantemente fecal.

Electrofisiología cardíaca

El efecto de 20 y 40 mg por kg por día de Deferasirox (comprimidos dispersables) en el intervalo QT fue evaluado en un estudio de grupo paralelo dosis única, doble-ciego, randomizado, placebo-y activo-controlado (mifloxacina 400 mg), en 182 voluntarios sanos hombres y mujeres de 18 a 65 años de edad. No se observó en este estudio evidencia de prolongación del intervalo QTc.

Propiedades farmacocinéticas

Jadenu® comprimidos recubiertos es una formulación potencia ajustada de Deferasirox con biodisponibilidad elevada comparada con la formulación de Exjade® comprimidos dispersables. Luego del ajuste de potencia, la formulación en comprimidos recubiertos (potencia 360 mg) fue equivalente a Exjade® comprimidos dispersables (potencia 500 mg) con respecto al área media bajo la curva de tiempo de concentración plasmática (ABC) en condiciones de ayuno. La concentración plasmática máxima (C_{max}) fue incrementada un 30% (90% IC: 20,3%- 40,0%); sin embargo un análisis de la exposición / respuesta clínica no ha revelado ninguna evidencia de efectos clínicamente relevantes de dicho aumento.

Absorción

Deferasirox (formulación en comprimidos dispersables) es absorbido luego de la administración oral con una mediana de tiempo hasta la concentración plasmática máxima (t_{max}) de acerca 1,5 a 4 horas. La biodisponibilidad absoluta (ABC) de Deferasirox (formulación en comprimidos dispersables) fue de alrededor del 70% en comparación con una dosis intravenosa. La biodisponibilidad absoluta de la formulación de comprimido recubierto no ha sido determinada. La biodisponibilidad de deferasirox con Jadenu® comprimidos recubiertos fue un 36% superior que con Exjade® comprimidos dispersables.

Un estudio de efecto de los alimentos que implica la administración de los comprimidos recubiertos a voluntarios sanos en condiciones de ayuno y con una comida con bajo contenido de grasa (contenido de grasa <10% de las calorías) o alta en grasa (contenido de grasa > 50% de las calorías) indicó que el ABC y C_{max} disminuyeron levemente después de una comida baja en grasa (11% y 16% respectivamente). Después de una comida rica en grasa, el ABC y la C_{max} aumentaron (en un 18% y 29%, respectivamente). Los incrementos en la C_{max} debido al cambio en la formulación y debido al efecto de una comida rica en grasas pueden ser aditivos, y por lo tanto, se recomienda que Jadenu® deba tomarse con el estómago vacío o con una comida liviana.

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.

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



6427

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

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 $C_{máx}$ 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

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").


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

6727



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

Jadenu® fue evaluado en voluntarios sanos. No hay información clínica disponible en pacientes tratados con Jadenu®. Jadenu® contiene el mismo principio activo que Exjade® (Deferasirox) comprimidos dispersables. La siguiente información está basada en estudios clínicos llevados a cabo con Exjade® comprimidos dispersables.

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 comprimidos dispersables con Desferal® (deferroxamina) en pacientes con β -talasemia y hemosiderosis transfusional. Los pacientes ≥ 2 años fueron randomizados 1:1 a recibir Deferasirox oralmente a dosis iniciales de 5, 10, 20 o 30 mg/Kg 1 vez al día o Deferoxamina subcutánea 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 Deferoxamina, 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 por 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 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 Deferoxiamina, 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 Deferoxiamina 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 Deferoxiamina (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 Deferoxiamina ≥ 35 mg/Kg). Las tasas de éxito de Deferasirox y Deferoxiamina 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 Deferoxiamina (-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).



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

6427



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 (µg/L) Cambio medio desde la línea basal ± DS	
Deferasirox	Deferoxiamina	Deferasirox	Deferoxiamina	Deferasirox Media ± DS (n)	Deferoxiamina Media ± DS (n)	Deferasirox Media ± DS (n)	Deferoxiamina Media ± DS (n)
5	20-30	6,2 ± 1,6	33,9 ± 9,9	0,58 ± 0,328 (15)	0,95 ± 0,101 (13)	+1189 ± 700 (15)	+211 ± 459 (13)
10	25-35	10,2 ± 1,2	36,7 ± 9,2	0,67 ± 0,365 (68)	0,98 ± 0,217 (75)	+833 ± 817 (73)	+32 ± 585 (77)
20	35-50	19,4 ± 1,7	42,4 ± 6,6	1,02 ± 0,398 (77)	1,13 ± 0,241 (87)	-36 ± 721 (80)	-364 ± 614 (89)
30	≥50	28,2 ± 3,5	51,6 ± 5,8	1,67 ± 0,716 (108)	1,44 ± 0,596 (98)	-926 ± 1416 (115)	-1003 ± 1428 (101)

También se realizó un segundo ensayo clínico, abierto, no comparativo, de Fase II, de eficacia y seguridad de Deferasirox comprimidos dispersables administrado durante 1 año a pacientes con anemias crónicas y hemosiderosis transfusional, que no podían ser tratados con deferoxiamina. Los pacientes recibieron 5, 10, 20 o 30 mg/Kg/día de Deferasirox según LIC basal. La finalidad primaria fue demostrar una tasa de éxito significativamente mayor al 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 deferoxiamina, administrado durante 1 año. Los pacientes fueron randomizados a Deferasirox a dosis de 5, 10, 20 o 30 mg/Kg/día, o Deferoxiamina 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 Deferoxiamina. 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 Deferoxiamina (n=54).

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Cte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico: M.N. 11521
Aprobado

5727



Un sub-estudio cardíaco fue conducido como parte de un ensayo de Fase IV con Deferasirox comprimidos dispersables. 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 ≥ 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 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 ms \pm 25,6% a 32,5 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 y elevado requerimiento transfusional continuo.

Los pacientes en tratamiento de cohorte de un estudio central de 1 año tuvieron la opción de participar en 2 extensiones de 1 año; A 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 Deferasirox comprimidos dispersables 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)	Fin 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


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

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 con placebo para comparar Deferasirox comprimidos dispersables y placebo en pacientes con síndromes talasemia no dependientes de transfusiones y sobrecarga de hierro. En el estudio se inscribieron pacientes ≥10 años de edad en una aleatorización de 2:1:2:1 para recibir Deferasirox comprimidos dispersables 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 µg/L en la selección (2 valores consecutivos separados uno del otro al menos 14 días) y un LIC ≥ 5mg 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 comprimidos dispersables.

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 comprimidos dispersables 5 mg/Kg/día (N=55)	Deferasirox comprimidos dispersables 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


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

	Deferasirox comprimidos dispersables 5 mg/Kg/día (N=55)	Deferasirox comprimidos dispersables 10 mg/Kg/día (N=55)	Placebo (N=56)
95 % intervalo de confianza	-2,94; -0,96	-4,76; -2,85	-0,59; 1,34
Diferencia de Deferasirox - 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 Deferasirox 10 mg/Kg – Deferasirox 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.

(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 Deferasirox 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 Deferasirox. 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 comprimidos dispersables (49,15%) en comparación con el grupo de 5 mg/Kg/día (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 reportó aumento de 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 potencial 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 potencial de toxicidad del Deferasirox en la reproducción animal se estudió en rata y 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 Jadenu® después de transfundir aproximadamente 20 unidades de concentrado de eritrocitos (ésto es, aproximadamente 100 mL/Kg) o cuando el monitoreo clínico evidencia una sobrecarga crónica de hierro (p. ej.: ferritina sérica >1000 µg/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.

Jadenu® comprimidos recubiertos es una formulación con potencia ajustada de Deferasirox con biodisponibilidad elevada comparada con la formulación de Exjade® comprimidos dispersables (ver "Propiedades farmacocinéticas"). Para pacientes que están actualmente con terapia quelante con Exjade® comprimidos dispersables y cambiando a Jadenu®, la dosis de Jadenu® debe ser el 30% inferior que la dosis de Exjade®, redondeada al comprimido entero de la concentración más cercana, como se muestra en la tabla 3.

Dosis inicial

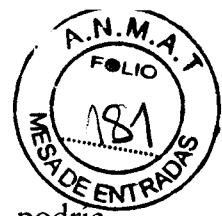
La dosis diaria inicial recomendada de Jadenu® es de 14 mg/Kg de peso corporal.

En 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 21 mg/Kg.

En 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 7 mg/Kg.

En pacientes que ya estén recibiendo un tratamiento adecuado con deferoxamina tal vez pueda administrarse una dosis inicial de Jadenu® que es numéricamente un tercio de la dosis de deferoxamina como se muestra en la Tabla 5 y Tabla 7 (p. ej.: un paciente que recibe 40

6427



mg/Kg/día de deferoxamina durante 5 días a la semana, o una dosis equivalente, podría pasar a recibir una dosis diaria inicial de 14 mg/Kg/día de Jadenu®).

Ajuste de dosis

Se recomienda controlar mensualmente la ferritina sérica y, si es necesario, reajustar cada 3 o 6 meses la dosis de Jadenu®, según la tendencia que exhiba la ferritina sérica. Los reajustes de la dosis se pueden llevar a cabo por pasos de 3,5 a 7 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 21 mg/Kg (p.ej., niveles de ferritina sérica persistentemente por encima de 2500 µg/L, sin una tendencia decreciente en el tiempo), deben considerarse dosis de hasta 28 mg/Kg. No se recomiendan dosis superiores a 28 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 µg/L), debiera considerarse reducir la dosis de Jadenu® administrada en pasos de 3,5 a 7 mg/Kg, para mantener los niveles de ferritina sérica dentro del rango deseado.

Si la ferritina sérica es consistentemente 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 Jadenu® 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		

3427



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	3.5 - 7 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

Síndromes talasemia no dependientes de transfusiones

Posología

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 µg/L). En pacientes sin evaluación de LIC, se debe tener precaución durante la terapia de quelación para minimizar el riesgo de quelación en exceso.

Jadenu® comprimidos recubiertos es una formulación potencia ajustada de Deferasirox con biodisponibilidad elevada comparada con la formulación de Exjade® comprimidos dispersables (ver "*Propiedades farmacocinéticas*"). Para pacientes que están actualmente con terapia quelante con Exjade® comprimidos dispersables y cambiando a Jadenu®, la dosis de Jadenu® debe ser el 30% inferior que la dosis de Exjade®, redondeada al comprimido entero de la concentración más cercana.

Dosis inicial

La dosis inicial diaria recomendada de Jadenu® es de 7 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 3,5 a 7 mg/Kg si el LIC del paciente es de ≥7 mg Fe/g dw o si la ferritina sérica es constantemente de >2000 µg/L y no muestra una tendencia a la baja y el paciente está tolerando bien el fármaco. No se recomiendan dosis superiores a 14 mg/Kg ya que no hay experiencia con dosis por encima de este nivel en pacientes con síndromes talasemia no dependiente de transfusiones.

En pacientes en los que no se evaluó la LIC y que tienen una ferritina sérica de ≤2000 µg/L, la dosis no debe superar los 7 mg/Kg.

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

Una vez alcanzado un nivel satisfactorio de hierro corporal (LIC <3 mg Fe/g dw o ferritina sérica <300 µg/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 crónica de hierro.


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

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	o	>800 µg/l
Pasos para ajustar la dosis (cada 3-6 meses)	Aumento		≥7 mg Fe/g dw	o	>2,000 µg/l
	5-10 mg/kg/día	3.5 - 7 mg/kg/día	<7 mg Fe/g dw	o	≤2,000 µg/l
Disminución					
	5-10 mg/kg/día	3.5 - 7 mg/kg/día			
Dosis maxima	20 mg/kg/día	14 mg/kg/día	No evaluado	y	≤2,000 µg/l
	10 mg/kg/día	7 mg/kg/día			
Interrupción 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 comprimidos Exjade® 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

Jadenu® 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 de riesgo adicionales 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 descriptas anteriormente. Es preciso controlar mensualmente la creatinina sérica en todos los pacientes y, si es necesario, se procederá a reducir la dosis diaria en 7 mg/Kg (ver “ADVERTENCIAS”).

Pacientes con insuficiencia hepática

Deferasirox 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%. Jadenu® no debe ser utilizado en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child - Pugh C) (ver “ADVERTENCIAS” y “PRECAUCIONES”). 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

Los comprimidos recubiertos deben ser tragados enteros con agua.

Para los pacientes que no pueden tragar los comprimidos enteros, los comprimidos recubiertos de Jadenu® pueden ser triturados y la dosis puede ser administrada mediante aspersion completa sobre alimentos blandos como yogur o puré de manzana. La dosis debe ser inmediata y completamente consumida, y no se debe almacenar para uso futuro.

Jadenu® se debe tomar 1 vez al día, preferentemente en el mismo horario cada día, y deben tomarse con el estómago vacío o con una comida liviana (ver “Propiedades farmacocinéticas”).

CONTRAINDICACIONES

Jadenu® está contraindicado en pacientes con:

- Creatinina sérica más de 2 veces por encima del límite superior normal (LSN) apropiado para edad o *Clearance* de creatinina inferior a 40 mL/min.
- Performance Status (PS) 3/4.
- Pacientes con mielodisplasias de alto riesgo y/o con otras enfermedades malignas hematológicas y no hematológicas en los que no se espera obtener beneficio de la quelación debido a la rápida progresión de la enfermedad.
- Neoplasias avanzadas

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

1427



- Recuento de plaquetas $< 50 \times 10^9/L$.
- Hipersensibilidad conocida a Deferasirox o a cualquier componente de Jadenu®.

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 "POSOLOGÍA / 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 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 una relación causal con el uso de Deferasirox, han sido informados casos raros de falla renal aguda requiriendo diálisis o con desenlace fatal.

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

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 Jadenu® se puede reducir en 7 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 7 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 Jadenu®. El tratamiento con Jadenu® 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

	Creatinina sérica		Clearance de creatinina	
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	
<p>Para 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:</p>				
	Semanal	y/o	Semanal	
<p>Reducción de la dosis diaria de 10 mg/kg/day (Exjade® Comprimidos dispersables), y de 7 mg/kg/day (Jadenu® Comprimidos recubiertos), respectivamente</p> <p>Si los siguientes parámetros renales se observan en dos visitas consecutivas y no se pueden atribuir a otras causas:</p>				
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

Proteinuria intermitente (proteína en orina/relación de creatinina >0,6 mg/mg) ocurrió en un 18,6 % de los pacientes tratados con Deferasirox en comparación con 7,2 % de los pacientes tratados con Deferoxamina en el estudio 1. En estudios clínicos en pacientes con sobrecarga de hierro transfusional, Deferasirox fue retenido temporalmente hasta que la relación proteína en orina/creatinina cayó por debajo de 0,6 mg/mg. Se recomienda un control mensual de proteinuria. El mecanismo y el significado clínico de la proteinuria son inciertos.

Deterioro de la función hepática

Jadenu® no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática (Child Pugh C) (ver “POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN”). Se debe reducir la dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child- Pugh B) (ver “POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN”). Los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child -Pugh A) o moderada (Child- Pugh B) pueden estar en mayor riesgo de toxicidad hepática.

El tratamiento con Deferasirox 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 Deferasirox. 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 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 Jadenu®. Una vez que se haya esclarecido la causa de las anomalías en las pruebas de la función hepática o que se hayan normalizado las cifras, se debe estimar la pertinencia de reanudar cautelosamente el tratamiento con Jadenu® a una dosis inferior, seguido por un aumento gradual de la misma.

Desórdenes hematológicos

Tras la comercialización del producto, se han recibido notificaciones (espontáneas o en el marco de ensayos clínicos) de citopenia en pacientes tratados con Deferasirox. La mayoría de esos pacientes padecían trastornos hemáticos preexistentes 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 Deferasirox. Conforme al tratamiento clínico habitual de tales trastornos hemáticos, se controlará regularmente el hemograma. Se considerará la interrupción de la administración de Jadenu® en pacientes que presenten citopenias de causa desconocida. Se puede plantear la reanudación del tratamiento con Jadenu® cuando se haya determinado la causa de la citopenia.

Desórdenes gastrointestinales

Puede ocurrir irritación gastrointestinal durante el tratamiento con Jadenu®. Se ha reportado ulceración y hemorragia en tubo digestivo superior en pacientes adultos y también en niños y adolescentes recibiendo Deferasirox. 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 Jadenu®; 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 Jadenu® 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 Deferasirox. Si las reacciones fueran graves, se interrumpirá la administración de Jadenu® y se realizarán las intervenciones médicas apropiadas. Jadenu® no debe ser administrado nuevamente a pacientes que han experimentado reacciones previas de hipersensibilidad al deferasirox debido al riesgo de shock anafiláctico.

Desórdenes de la piel

Han sido reportados casos de Síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (NET) durante el periodo post-marketing. El riesgo de otras reacciones de la piel incluyendo DRESS (reacción cutánea a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos) no pueden ser excluidas. Si se sospecha de reacciones severas en la piel, Jadenu® debe discontinuarse inmediatamente y no debe reanudarse.

Se han informado casos aislados de eritema multiforme durante el tratamiento con Jadenu®. Durante el tratamiento con Jadenu® pueden aparecer exantemas. Si son de una intensidad entre leve y moderada se podrá continuar el tratamiento con Jadenu® 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 Jadenu® una vez que los exantemas hayan cedido, pero a una dosis inferior, para luego aumentarla de forma gradual.

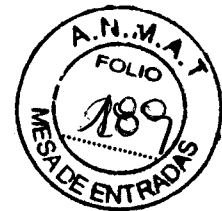
Trastornos auditivos y visuales

Se han comunicado trastornos auditivos (deterioro de la audición) y oculares (opacidades del cristalino) con el tratamiento con Deferasirox (ver “REACCIONES ADVERSAS”). Se recomienda efectuar pruebas auditivas y oftalmológicas (incluido examen de fondo de ojo) antes del inicio del tratamiento con Jadenu® 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

Como ocurre con otros tratamientos quelantes de hierro, el riesgo de toxicidad por Jadenu® puede aumentar cuando altas dosis son administradas inapropiadamente en pacientes con baja carga de hierro o con ferritina sérica apenas elevada.

La administración de Deferasirox con la formulación en comprimidos dispersables 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 deben vigilar el peso corporal y el aumento de estatura a intervalos regulares (cada 12 meses) en los pacientes pediátricos.



Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria

No se han estudiado los efectos de Jadenu® 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 Jadenu®

En un estudio hecho con voluntarios sanos, la administración concomitante de Deferasirox (una dosis única de 30 mg/Kg, formulación en comprimidos dispersables) 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 Jadenu® y potentes inductores de UGT (rifampicina, fenitoína, fenobarbital, ritonavir) puede resultar en una disminución de la eficacia de Jadenu®. En caso de uso concomitante de Jadenu® y un poderoso inductor de UGT, deberá considerarse incrementar la dosis de Jadenu®, basado en la respuesta clínica al tratamiento.

Interacción con las comidas

La $C_{m\acute{a}x}$ de Deferasirox comprimidos recubiertos fue moderadamente incrementada (en un 29%) cuando fue administrado con alimentos ricos en contenido graso. Jadenu® deberá ser administrado con el estómago vacío o con alimentación liviana (Ver “Propiedades farmacocinéticas”).

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

En un estudio hecho con voluntarios sanos, la administración concomitante de Deferasirox comprimidos dispersables y midazolam (un sustrato del CYP3A4) resultó en una reducción del 17% de la exposición del midazolam (90% IC: 8%-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, sinvastatina, 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 Deferasirox (dosis diarias repetidas de 30 mg/Kg, formulación en comprimidos dispersables) 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 $C_{m\acute{a}x}$ de 131% (90% IC: 103-164%) y de 62% (90% IC: 42-84%), respectivamente. Cuando se utiliza concomitantemente Deferasirox y repaglinide, se debe controlar cuidadosamente los niveles de glucemia. No puede excluirse la interacción de Deferasirox 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 Deferasirox (dosis repetida de 30 mg/Kg/día, formulación en comprimidos dispersables) 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 $C_{m\acute{a}x}$ a dosis única no fue afectada, pero se espera que ocurra un incremento de la $C_{m\acute{a}x}$ para teofilina con la dosificación crónica. Cuando se utiliza concomitantemente Deferasirox y teofilina debe considerarse el monitoreo de la

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

concentración de teofilina y la posible reducción de la dosis de la misma. Es posible la interacción entre Deferasirox y otros sustratos de CYP1A2.

Otros

No se han observado interacciones entre Deferasirox y digoxina en voluntarios sanos.

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

Las características de la monoterapia fue consistente con el perfil de seguridad observado en los ensayos clínicos de deferiasirox en combinación con otros quelantes de hierro (deferroxamina, deferiprona), con la experiencia post-comercialización o la literatura publicada (según corresponda).

No se ha estudiado formalmente la administración simultánea de Deferasirox y de antiácidos que contengan aluminio. Si bien el deferiasirox presenta mucho menor afinidad por el aluminio que por el hierro, Deferasirox no debe tomarse con preparados antiácidos que contengan aluminio.

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

Mujeres con potencial de concebir, fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres con potencial de concebir

Estudios en animales demostraron que el Deferasirox no fue teratogénico en ratas o conejos 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.

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 Jadenu® durante el embarazo, salvo en caso estrictamente necesario.

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

042



el Deferasirox pasa a la leche humana. No se recomienda la administración de Jadenu® durante la lactancia.

REACCIONES ADVERSAS

Experiencia en estudios clínicos


Dado que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica. Jadenu® se evaluó en ensayos con voluntarios sanos. Actualmente, no hay información clínica disponible en pacientes tratados con Jadenu® comprimidos. Jadenu® contiene el mismo ingrediente activo que Exjade® (Deferasirox) comprimidos dispersables.

Resumen del perfil de seguridad

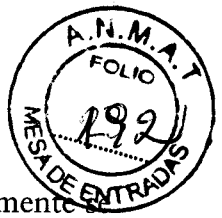
En estudios clínicos en pacientes con sobrecarga de hierro transfusional las reacciones que se observan con mayor frecuencia durante la administración continua de Deferasirox formulación en comprimidos dispersables a pacientes adultos y pediátricos figuran los trastornos gastrointestinales, en alrededor 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 de Deferasirox formulación en comprimidos dispersables 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 de Deferasirox formulación en comprimidos dispersables en pacientes con síndromes talasemia no dependientes de transfusiones y sobrecarga 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 (formulación en comprimidos dispersables). 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 Deferasirox. 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 (formulación en comprimidos dispersables).


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzián
Cte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Aprobado

6727



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

Tras el tratamiento con Deferasirox comprimidos dispersables en estudios clínicos se han registrado las siguientes reacciones adversas, que se enumeran en la Tabla 5. 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>	Sordera
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, colestiasis.
Trastornos cutáneos y subcutáneos	
<i>Frecuentes:</i>	Exantema, prurito.
<i>Poco frecuentes:</i>	Trastorno de la pigmentación.
<i>Raros:</i>	Eritema multiforme.
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).
Trastornos generales y en el sitio de administración	

Poco frecuentes: 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 6 fueron notificadas espontáneamente y no siempre es posible establecer de manera fiable su frecuencia o relación causal con la exposición al fármaco.

Tabla 6 Reacciones adversas procedentes de notificaciones espontáneas (Frecuencia “Desconocida”)

Trastornos renales y urinarios Necrosis tubular renal, 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 por hipersensibilidad, urticaria, alopecia, necrólisis epidérmica tóxica (NET).
Trastornos del sistema inmunitario Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo reacción anafiláctica y angioedema).

Descripción de las reacciones adversas a los medicamentos seleccionados

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

Se observaron casos de pancreatitis aguda grave con y sin información documentada de las condiciones biliares subyacentes.

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 $<1500 \mu\text{g/L}$.



3727

En un estudio de observación de 5 años en el que 267 niños de 2 a <6 años de edad (en el momento del inicio) con hemosiderosis transfusional recibieron deferasirox, no hubo hallazgos de seguridad inesperados respecto a los acontecimientos adversos (AA) o anomalías de laboratorio. Se observaron incrementos de creatinina sérica de > 33% y por encima del límite superior de la normalidad (LSN) en ≥ 2 ocasiones consecutivas en el 3,1% de los niños y la elevación de la alanina aminotransferasa (ALT) de más de 5 veces el LSN se informó en el 4,3% de niños. Los eventos adversos más frecuentemente observados y reportados como sospechosos de estar relacionados con el fármaco del estudio fueron aumento de ALT (21,1%), aumento de la aspartato aminotransferasa (AST, 11,9%), vómitos (5,4%), erupción cutánea (5,0%), aumento de la creatinina en sangre (3,8%), dolor abdominal (3,1%) y diarrea (1,9%). El crecimiento y el desarrollo en general no se vieron 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 de Deferasirox formulación en comprimidos dispersables (correspondiente a una dosis de 56 mg/kg de Jadenu®) 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 de Deferasirox formulación en comprimidos dispersables (correspondiente a una dosis de 28 mg/kg de Jadenu®) 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 30 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a menos de 30°C. Proteger de la humedad.

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 58.066
®Marca Registrada

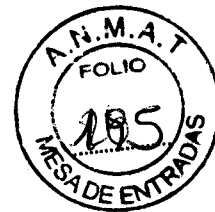
Elaborado en: Novartis Pharma Stein AG - Stein, Suiza.

Acondicionado en: Novartis Pharma Produktions GmbH - Wehr, Alemania.


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

Novartis Argentina S.A.
Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.
Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic - Químico, Farmacéutico.

1427



Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111
www.novartis.com.ar

CDS: 09/03/2015 + 25/11/2015 + 17/10/2016
Tracking Number: N/A + 2015-PSB/GLC-0763-s + N/A

8


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

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

JADENU®
DEFERASIROX

0427

Comprimidos recubiertos
Venta bajo receta

Lea cuidadosamente todo este prospecto antes de comenzar el tratamiento con este medicamento.

Conserve este prospecto. Puede que deba volver a leerlo.

Si tiene alguna duda, por favor, pregunte a su médico o farmacéutico.

Este medicamento ha sido prescrito solamente para usted. No lo dé a nadie ni lo utilice para curar otras enfermedades.

Si alguno de los efectos secundarios lo afecta severamente o usted nota algún efecto secundario no mencionado en este prospecto, por favor, dígaselo a su médico o farmacéutico.

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto de Jadenu® 90 mg contiene:

Deferasirox.....90 mg
Excipientes: Celulosa microcristalina PH 102 29,16 mg; Celulosa microcristalina PH 101 24,45 mg; Crospovidona 11,34 mg; Povidona K30 3,65 mg; Estearato de magnesio 2,43 mg; Dióxido de silicio coloidal 0,81 mg; Poloxamero 188 0,16 mg; Opadry azul 5,00 mg.

Cada comprimido recubierto de Jadenu® 180 mg contiene:

Deferasirox.....180 mg
Excipientes: Celulosa microcristalina PH 102 58,32 mg; Celulosa microcristalina PH 101 48,90 mg; Crospovidona 22,68 mg; Povidona K30 7,30 mg; Estearato de magnesio 4,86 mg; Dióxido de silicio coloidal 1,62mg; Poloxamero 188 0,32 mg; Opadry azul 10,00 mg.

Cada comprimido recubierto de Jadenu® 360 mg contiene:

Deferasirox.....360 mg
Excipientes: Celulosa microcristalina PH 102 116,64 mg; Celulosa microcristalina PH 101 97,80 mg; Crospovidona 45,36 mg; Povidona K30 14,60 mg; Estearato de magnesio 9,72 mg; Dióxido de silicio coloidal 3,24 mg; Poloxamero 188 0,64 mg; Opadry azul 19,00 mg.

En este prospecto

- ✓ ¿Qué es Jadenu® y para qué se utiliza?
- ✓ ¿Qué necesita saber antes y mientras utiliza Jadenu®?
- ✓ Forma de administrar Jadenu®
- ✓ Posibles efectos adversos
- ✓ ¿Cómo conservar Jadenu®?
- ✓ Presentaciones

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

6427

¿Qué es Jadenu®?

Jadenu® 90 mg, 180 mg y 360 mg comprimidos recubiertos contiene un principio activo denominado Deferasirox. Deferasirox es un *quelante* que se utiliza para eliminar el exceso de hierro de los tejidos corporales (también llamada sobrecarga de hierro).

¿Para qué sirve Jadenu®?

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

Jadenu® 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)*

Jadenu® se utiliza como tratamiento de pacientes con sobrecarga de hierro relacionada con sus síndromes 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 talasemia no dependiente 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 a partir de los 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 Jadenu®?

Jadenu® 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, preguntele a su médico.

Control del tratamiento con Jadenu®

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 Jadenu® 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

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

A.N.M.A.T.
REFOLIADO N° 247

A.N.M.A.T.
FOLIO 78
MESA DE ENTRADAS

momento de decidir la dosis de Jadenu® más adecuada para usted y también usará pruebas para decidir cuándo debe dejar de tomar Jadenu®. Todos los años durante el tratamiento se le realizarán pruebas oftalmológicas y auditivas antes de iniciar Jadenu® como medida preventiva. Si tiene alguna pregunta sobre cómo funciona Jadenu® o por qué se le recetó este medicamento, consulte con su médico.

6427

✓ ¿Qué necesita saber antes y mientras utiliza Jadenu®?

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

No tome Jadenu®

- Si usted es alérgico (hipersensible) a deferasirox o a cualquiera de los excipientes de Jadenu® 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 usted tiene un recuento de plaquetas $<50 \times 10^9/L$.

Si tal es su caso, no tome Jadenu® y avise a su médico.

Tenga especial cuidado con Jadenu®

Antes de tomar Jadenu®:

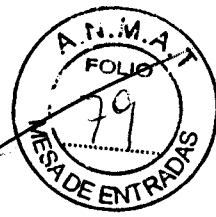
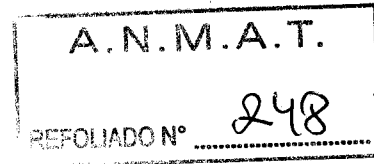
Si algo de lo siguiente le aplica a usted informe a su médico, farmacéutico o profesional de la salud antes de tomar Jadenu®:

- 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 Jadenu®”).
- Si usted está tomando o ha tomado recientemente anticoagulantes (ver “Toma de otros medicamentos con Jadenu®”).
- Si usted tiene un recuento bajo de plaquetas.

Informe a su médico, farmacéutico o profesional de la salud inmediatamente si usted tiene alguno de estos síntomas durante el tratamiento con Jadenu®:

- 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 Jadenu®.
- Si detecta un notable descenso en la cantidad de orina (signo de problema renal).
- Si se le manifiesta prurito intenso (picazón), dificultad para respirar y mareos o hinchazón en el rostro y la garganta principalmente (signos de reacción alérgica severa).
- Si le aparece enrojecimiento de la piel, rash, ampollas en los labios, ojos o boca, descamación de la piel o 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).


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 Jadenu® 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.

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

Jadenu® 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 Jadenu®

Antiácidos (medicamentos usados para tratar ardor estomacal) que contienen aluminio no deberán ser tomados en el mismo horario que Jadenu®.

Por favor, avise al médico o farmacéutico 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).
- Sinvastatina (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 de éstos medicamentos. Su médico tomará en consideración estos análisis al decidir la dosis más adecuada de estos medicamentos para usted.

Toma de Jadenu® con alimentos y bebidas

Jadenu® se debe tomar con el estómago vacío o con una comida liviana (menos del 50% de las calorías provenientes de grasa), preferentemente en el mismo horario cada día.

Embarazo y lactancia

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

Jadenu® 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 Jadenu®. El médico le hablará de los posibles riesgos de tomar Jadenu® durante el embarazo.

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

6427

Manejo de vehículos y utilización de máquinas

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

✓ Forma de administrar Jadenu®

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

Jadenu® es una formulación diferente a la de Exjade® con el mismo ingrediente activo, Deferasirox; a pesar de esto, la dosis cambiará cuando se cambia de Exjade® a Jadenu®.

¿Cuánto tomar de Jadenu®?

La dosis de Jadenu® depende del peso corporal del paciente. El médico calculará la dosis que usted necesita y le indicará cuántos comprimidos debe tomar cada día

La dosis diaria usual al inicio del tratamiento es:

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

Una dosis de inicio más alta o más baja será recomendada por su médico, basándose en las necesidades individuales de su tratamiento.

La dosis diaria máxima recomendada es:

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

¿Cuándo y cómo tomar Jadenu®?

Usted debe tomar Jadenu®:

- Una vez al día, todos los días, aproximadamente a la misma hora cada día con un poco de agua.
- Tome los comprimidos con el estómago vacío o con una comida liviana en grasas.
- Si no puede tragar los comprimidos enteros, puede aplastarlos. Luego espolvoree todo sobre alimentos blandos como yogur o puré de manzana. Debe comer todo inmediatamente. No debe guardarse para tener más adelante.

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

Duración del tratamiento con Jadenu®

Es importante tomar Jadenu® todos los días y continuar el tratamiento exactamente 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 Jadenu® está surtiendo el efecto deseado.

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

Si usted toma más Jadenu® de lo debido

Si usted ha tomado más comprimidos recubiertos de lo debido o si otra persona toma comprimidos recubiertos de Jadenu® por accidente, consulte a su médico inmediatamente. Lleve consigo el envase de comprimidos recubiertos. 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 usted olvidó tomar Jadenu®

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.

Si usted suspende el tratamiento con Jadenu®

No deje de tomar Jadenu®, salvo si su médico así lo indica. Si usted suspende el tratamiento, el hierro sobrante no será eliminado de su organismo.

✓ Posibles efectos adversos

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

DETENGA la administración de Jadenu® 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 secundarios pueden ser graves

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 Jadenu® (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 problema de hígado).
- Si usted presenta pérdida parcial de la visión.
- Dolor de espalda o dolor repentino en el lado derecho del abdomen (signos de cálculos biliares).
- Dolor intenso de la parte superior del estómago (pancreatitis)

6427

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

- Reacción severa en la piel que puede incluir: Rash, enrojecimiento de la piel, ampollas en los labios, ojos o boca, descamación de la piel, fiebre

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

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

Otros efectos adversos posibles:

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

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

- Análisis de sangre anormal de los riñones (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).
- Picazón
- Proteínas de la orina.

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

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.
- Ansiedad.
- Trastorno del sueño.


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

- Cansancio.

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, farmacéutico o profesional de la salud.

- ✓ ¿Cómo conservar Jadenu®?

Conservar a menos de 30°C. Proteger de la humedad.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

- ✓ Presentaciones

Envases de 30 comprimidos recubiertos.

**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° 58.066
®Marca Registrada

Elaborado en: Novartis Pharma Stein AG - Stein, Suiza.
Acondicionado en: Novartis Pharma Produktions GmbH - Wehr, Alemania.

Novartis Argentina S.A.

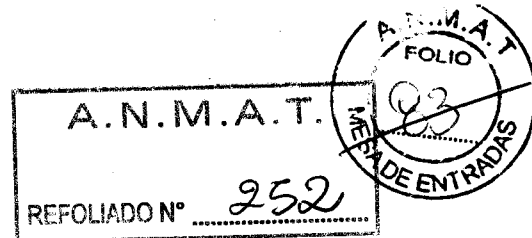
Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

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

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111
www.novartis.com.ar

BPL: 09/03/2015 + 25/11/2015 + 17/10/2016

Tracking Number: N/A + 2015-PSB/GLC-0763-s + N/A



6427


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