ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

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

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

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película

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

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

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

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

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

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

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

4.2 Posología y forma de administración

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

Posología

La sobrecarga férrica transfusional y los síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones requieren posologías diferentes. Todos los médicos que tengan intención de prescribir EXJADE deben asegurarse de haber recibido y estar familiarizados con el material informativo para médicos (Guía para profesionales sanitarios que también incluye Listado de comprobación para la administración del medicamento dirigido al médico).

Sobrecarga férrica transfusional

Las dosis (en mg/kg peso corporal) deben ser calculadas y redondeadas al tamaño del comprimido entero más próximo.

Se debe tener precaución durante el tratamiento quelante para minimizar el riesgo de sobrequelación en todos los pacientes (ver sección 4.4).

En la UE, los medicamentos que contienen deferasirox se encuentran disponibles como comprimidos recubiertos con película y como comprimidos dispersables, comercializados bajo diferentes denominaciones comerciales como alternativas genéricas a EXJADE. Debido a los diferentes perfiles farmacocinéticos se necesita una dosis un 30% inferior de EXJADE comprimidos recubiertos con película respecto a la dosis recomendada para EXJADE comprimidos dispersables (ver sección 5.1).

Dosis inicial
Se recomienda iniciar el tratamiento después de la transfusión de aproximadamente 20 unidades (unos 100 ml/kg) de concentrado de hematíes (CH) o cuando exista evidencia de sobrecarga férrica crónica a partir de la monitorización clínica (p.ej.: ferritina sérica > 1 000 microgramos/l) (ver Tabla 1).

Tabla 1 Dosis inicial recomendada para la sobrecarga férrica transfusional

Dosis inicial recomendada			
Ferritina sérica		**Población de pacientes**	**Dosis inicial recomendada**
> 1 000 µg/l	o	Pacientes que ya han recibido 20 unidades aprox. de CH (unos 100 ml/kg).	**14 mg/kg/día**
Dosis inicial alternativa			
Población de pacientes			**Dosis inicial alternativa**
Pacientes que no requieren una reducción de los niveles de hierro y que han recibido < 7 ml/kg/mes de CH (aprox. < 2 unidades/mes para un adulto). Se ha de controlar la respuesta del paciente y se puede considerar un aumento de la dosis si no es efectiva.			7 mg/kg/día
Pacientes que requieren una reducción de los niveles de hierro corporales y que han recibido > 14 ml/kg/mes de CH (aprox. > 4 unidades/mes para un adulto).			21 mg/kg/día
Pacientes que están bien controlados con deferoxamina.			Un tercio de la dosis de deferoxamina*
*Una dosis inicial que sea equivalente a un tercio de la dosis de deferoxamina (por ejemplo, un paciente que recibe 40 mg/kg/día de deferoxamina durante 5 días a la semana [o su equivalente] podría cambiar a una dosis diaria inicial de 14 mg/kg/día de comprimidos recubiertos con película de EXJADE). Si la dosis diaria es < 14 mg/kg, controlar la respuesta del paciente y ajustar la dosis si no es efectiva (ver sección 5.1).			

Ajuste de dosis
Se recomienda controlar mensualmente la ferritina sérica y, si es necesario, ajustar la dosis de EXJADE comprimidos recubiertos con película, cada 3 o 6 meses, en base a la tendencia mostrada por la ferritina sérica (ver Tabla 2). Los ajustes de dosis pueden realizarse en variaciones de 3,5 a 7 mg/kg/día y se deben adaptar a la respuesta individual del paciente y a los objetivos terapéuticos (mantenimiento o reducción de la carga de hierro).

Tabla 2 Ajuste de dosis recomendado para la sobrecarga férrica transfusional

Ferritina sérica (control mensual)	**Ajuste de dosis recomendado**
Persistentemente > 2 500 µg/l y no muestra ninguna tendencia a disminuir con el tiempo	Incrementar la dosis cada 3 a 6 meses por pasos de 3,5 a 7 mg/kg/día. **La dosis máxima permitida es de 28 mg/kg/día.** Si con dosis de hasta 21 mg/kg/día no se controla bien la hemosiderosis, puede que no sea efectivo un aumento de la dosis (a la dosis máxima de 28 mg/kg/día), por lo que se deberían considerar otros tratamientos. Si no se consigue un control satisfactorio a dosis superiores a 21 mg/kg/día, no debe mantenerse el tratamiento a estas dosis y deberían considerarse otros tratamientos alternativos, siempre que sea posible.
> 1 000 µg/l ≤2 500 µg/l pero persistente, mostrando una tendencia a disminuir con el tiempo	En pacientes tratados con dosis > 21 mg/kg/día, disminuir la dosis cada 3 a 6 meses, por pasos de 3,5 a 7 mg/kg/día, hasta alcanzar el objetivo de 500 a 1 000 µg/l.
500 a 1 000 µg/l (rango objetivo)	Reducir la dosis por pasos de 3,5 a 7 mg/kg/día cada 3 a 6 meses para mantener los niveles de ferritina sérica dentro del rango objetivo y reducir el riesgo de sobrequelación.
Constantemente < 500 µg/l	Considerar una interrupción del tratamiento (ver sección 4.4).

Actualmente se dispone de datos limitados de eficacia y seguridad a largo plazo de estudios clínicos realizados con el uso de EXJADE comprimidos dispersables a dosis superiores a 30 mg/kg (equivalente a 21 mg/kg cuando se administra como comprimidos recubiertos con película) (264 pacientes con un promedio de seguimiento de 1 año después de escalar la dosis). No se recomiendan dosis superiores a 28 mg/kg/día pues existe sólo experiencia limitada con dosis superiores (ver sección 5.1).

Síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones

El tratamiento quelante sólo se debe iniciar cuando existe evidencia de sobrecarga férrica (concentración de hierro hepático [CHH] ≥5 mg Fe/g peso seco [ps] o ferritina sérica de forma mantenida > 800 µg/l). El método preferido para la determinación de la sobrecarga férrica es la CHH y debe utilizarse siempre que sea posible. Se debe tener precaución durante el tratamiento quelante para minimizar el riesgo de sobrequelación en todos los pacientes (ver sección 4.4).

En la UE, los medicamentos que contienen deferasirox se encuentran disponibles como comprimidos recubiertos con película y como comprimidos dispersables, comercializados bajo diferentes denominaciones comerciales como alternativas genéricas a EXJADE. Debido a los diferentes perfiles farmacocinéticos se necesita una dosis un 30% inferior de EXJADE comprimidos recubiertos con película respecto a la dosis recomendada para EXJADE comprimidos dispersables (ver sección 5.1).

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

Ajuste de dosis
Se recomienda controlar mensualmente la ferritina sérica a fin de valorar la respuesta del paciente al tratamiento y para minimizar el riesgo de sobrequelación en todos los pacientes (ver sección 4.4). En la Tabla 3, se resume el ajuste de dosis recomendado para los síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones.

Tabla 3 Ajuste de dosis recomendado para síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones

Ferritina sérica (control mensual)		**Concentración de hierro hepático (CHH)***	**Ajuste de dosis recomendado**
Constantemente 2 000 µg/l sin tendencia a reducirse	o	≥ 7 mg Fe/g ps	Si el paciente tolera bien el medicamento, aumentar la dosis cada 3 a 6 meses por pasos de 3,5 a 7 mg/kg/día. **La dosis máxima permitida es 14 mg/kg/día en pacientes adultos y de 7 mg/kg/día en pacientes pediátricos.** No se recomienda dosis por encima de 14 mg/kg/día porque no existe experiencia con dosis superiores en pacientes con síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones.
≤ 2 000 µg/l	o	< 7 mg Fe/g ps	En pacientes tratados con dosis > 7 mg/kg/día, reducir la dosis cada 3 a 6 meses por pasos de 3,5 a 7 mg/kg/día.
< 300 µg/l	o	< 3 mg Fe/g ps	Una vez se hayan alcanzado el nivel de hierro corporal satisfactorio, se deberá interrumpir el tratamiento.
No existen datos disponibles sobre el retratamiento de pacientes que reacumulan hierro después de haber alcanzado un nivel satisfactorio de hierro y por lo tanto no se puede recomendar el retratamiento.			
*CHH es el método preferido para la determinación de sobrecarga férrica.			

Tanto en los pacientes adultos como en los pacientes pediátricos en los que no se evalúa la CHH y la ferritina sérica es ≤2 000 µg/l, la dosis de EXJADE comprimidos recubiertos con película no debe superar los 7 mg/kg/día.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad)
Las recomendaciones posológicas para los pacientes de edad avanzada son las mismas que se han descrito anteriormente. En estudios clínicos, los pacientes de edad avanzada experimentaron una mayor frecuencia de reacciones adversas que los pacientes jóvenes (en particular, diarrea) y debe controlarse estrechamente la aparición de reacciones adversas que puedan requerir un ajuste de dosis.

Población pediátrica
Sobrecarga férrica transfusional:
Las recomendaciones posológicas para los pacientes pediátricos de 2 a 17 años de edad con sobrecarga férrica transfusional son las mismas que para los pacientes adultos (ver sección 4.2). Se recomienda controlar mensualmente la ferritina sérica a fin de valorar la respuesta del paciente al tratamiento y para minimizar el riesgo de sobrequelación en todos los pacientes (ver sección 4.4). Al calcular la dosis deben tenerse en cuenta los cambios de peso de los pacientes pediátricos con el paso del tiempo.

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

Síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones:
En pacientes pediátricos con síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones, la dosis de EXJADE comprimidos recubiertos con película no debe superar a 7 mg/kg/día. En estos pacientes, es necesaria una monitorización más estrecha de la CHH y la ferritina sérica a fin de evitar una sobrequelación (ver sección 4.4). Además de las valoraciones de ferritina sérica mensuales, se debe monitorizar la CHH cada tres meses cuando la ferritina sérica es ≤800 µg/l.

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

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

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

Forma de administración
Por vía oral.

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

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

4.3 Contraindicaciones

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

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Función renal

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

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

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

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

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

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

Tabla 4 Ajuste de dosis e interrupción del tratamiento para control renal

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

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

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

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

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

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

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

<u>Función hepática</u>

Se han observado aumentos en las pruebas de función hepática en pacientes tratados con deferasirox. Tras la comercialización, se han notificado casos de insuficiencia hepática, algunos de los cuales tuvieron un desenlace mortal. En pacientes tratados con deferasirox, en particular en niños, se pueden dar formas graves asociadas a alteraciones de la consciencia en el contexto de una encefalopatía hiperamonémica. Se recomienda que en los pacientes que desarrollen cambios inexplicables en su estado mental y que estén en tratamiento con Exjade se considere una encefalopatía hiperamonémica y se midan los niveles de amoniaco. Se debe tener cuidado para mantener una hidratación adecuada en pacientes que experimenten acontecimientos que provoquen una pérdida de volumen (como diarrea o

vómitos), en particular en niños con enfermedad aguda. La mayoría de las notificaciones de insuficiencia hepática provenían de pacientes con comorbilidades significativas, incluyendo enfermedades hepáticas crónicas (como cirrosis o hepatitis C) y fallo multiorgánico. No se puede excluir que deferasirox tenga un papel como factor contribuyente o agravante (ver sección 4.8).

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

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

Tabla 5 Resumen de las recomendaciones de evaluaciones de seguridad

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

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

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

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

Trastornos gastrointestinales
Se han notificado casos de úlceras y hemorragias en el tracto gastrointestinal superior en pacientes, incluyendo niños y adolescentes, que reciben tratamiento con deferasirox. Se han observado múltiples úlceras en algunos pacientes (ver sección 4.8). Se han notificado casos de úlceras complicadas con perforación digestiva. También, se han notificado casos de hemorragias gastrointestinales mortales, especialmente en pacientes de edad avanzada que tenían procesos malignos y/o bajos recuentos de plaquetas. Los médicos y pacientes deben prestar atención ante la aparición de signos y síntomas de úlceras y hemorragia gastrointestinal durante el tratamiento con EXJADE. En el caso de una úlcera gastrointestinal o hemorragia, se debe interrumpir EXJADE e iniciar rápidamente una evaluación adicional y un tratamiento. Se debe prestar especial atención a los pacientes que estén tomando EXJADE junto con otras sustancias con potencial ulcerogénico conocido, como AINEs, corticosteroides o bisfosfonatos orales, en pacientes que estén en tratamiento con anticoagulantes y en pacientes con recuentos de plaquetas por debajo de 50 000/mm^3 (50 x 10^9/l) (ver sección 4.5).

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

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

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

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

Combinación con otros quelantes del hierro
La seguridad de la combinación de deferasirox con otros quelantes del hierro no se ha establecido formalmente. Por tanto, EXJADE no debe administrarse junto con otros quelantes del hierro, excepto cuando se considere clínicamente necesario y tras una evaluación cuidadosa de los beneficios y riesgos para el paciente. Deben respetarse las recomendaciones de posología y monitorización establecidas para cada quelante del hierro (ver sección 4.2).

Otras consideraciones
Se recomienda controlar mensualmente la ferritina sérica a fin de valorar la respuesta del paciente al tratamiento y evitar la sobrequelación (ver sección 4.2). Durante los periodos de tratamiento con dosis elevadas o cuando los niveles de ferritina sérica están cerca del rango objetivo, se recomienda una reducción de la dosis o una monitorización más estrecha de la función renal y hepática y de los niveles de ferritina sérica. Si los niveles de ferritina sérica disminuyen de forma continuada por debajo de 500 µg/l (en sobrecarga férrica transfusional) o por debajo de 300 µg/l (en síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones), se debe considerar la interrupción del tratamiento.

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

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

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

Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido recubierto con película; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

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

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

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

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

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

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

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

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

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se clasifican a continuación, utilizando el siguiente criterio: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥ 1/1 000 a < 1/100); raras (≥ 1/10 000 a < 1/1 000); muy raras (< 1/10 000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 6

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

Trastornos renales y urinarios	
Muy frecuentes:	Aumento de creatinina sérica
Frecuentes:	Proteinuria
Poco frecuentes:	Trastorno tubular renal[2] (síndrome de Fanconi adquirido), glucosuria
Frecuencia no conocida:	Insuficiencia renal aguda[1,2], nefritis tubulointersticial[1], nefrolitiasis[1], necrosis tubular renal[1]
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Poco frecuentes:	Pirexia, edema, fatiga

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

[2] Se han notificado formas graves asociadas a alteraciones en la consciencia en el contexto de una encefalopatía hiperamonémica

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

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

Aclaramiento de la creatinina en la sobrecarga férrica transfusional

En un meta-análisis retrospectivo de 2 102 pacientes adultos y pediátricos con beta-talasemia con sobrecarga férrica transfusional tratados con deferasirox en comprimidos dispersables en dos ensayos clínicos aleatorizados y en cuatro estudios abiertos de hasta cinco años de duración, se observó una disminución media del aclaramiento de creatinina del 13,2 % en pacientes adultos (IC 95 %:-14,4 % a -12,1 %; n = 935) y del 9,9 % (IC 95 %: -11,1 % a -8,6 %; n = 1 142) en niños durante el primer año de tratamiento. Se realizó un seguimiento durante cinco años en 250 pacientes y no se observó un descenso posterior de la media de los niveles de aclaramiento de creatinina.

Estudios clínicos en pacientes con síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones

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

Población pediátrica

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

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

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

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

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

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

4.9 Sobredosis

Los primeros signos de sobredosis aguda son efectos digestivos tales como dolor abdominal, diarrea, náuseas y vómitos. Se han notificado trastornos hepáticos y renales, incluidos casos de elevación de enzimas hepáticas y de creatinina que se estabilizaron tras la suspensión del tratamiento. Una sola dosis administrada por error de 90 mg/kg produjo síndrome de Fanconi que se resolvió tras el tratamiento.

No existe ningún antídoto de deferasirox. En estos casos están indicados los tratamientos estándar de manejo de sobredosis así como los tratamientos sintomáticos, lo que sea más apropiado medicamente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

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

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

Eficacia clínica y seguridad
Los ensayos clínicos de eficacia de EXJADE se han realizado con los comprimidos dispersables (referidos a continuación como “deferasirox”). En comparación con la formulación en comprimidos dispersables, la dosis de deferasirox en comprimidos recubiertos con película es un 30 % inferior a la dosis de deferasirox en comprimidos dispersables, redondeado al comprimido entero más próximo (ver sección 5.2.).

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

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

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

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

Se ha realizado un estudio aleatorizado, controlado con placebo en 225 pacientes con SMD (riesgo bajo/Int-1) y sobrecarga férrica transfusional. Los resultados de este estudio sugieren que deferasirox tiene un impacto positivo en la supervivencia libre de evento (SLE, una variable principal compuesta por eventos no fatales cardíacos o hepáticos) y en los valores de ferritina sérica. El perfil de seguridad fue consistente con los estudios previos en pacientes adultos con SMD.

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

En un estudio observacional de 5 años en el cual 267 niños, de entre 2 años a < 6 años de edad (en el momento del reclutamiento) con hemosiderosis transfusional recibieron deferasirox, no se observaron diferencias clínicamente significativas en el perfil de seguridad y tolerabilidad de Exjade en pacientes pediátricos de entre 2 a < 6 años de edad comparado con la población adulta o pacientes pediátricos más mayores, incluidos aumento de creatinina > 33 % y por encima del límite superior normal ≥ 2 ocasiones consecutivas (3,1 %), y la elevación de alanina aminotransferasa (ALT) en más de

5 veces el límite superior normal (4,3 %). Se han notificado casos aislados de aumento de ALT y de aspartato aminotransferasa, del 20,0 % y del 8,3 %, respectivamente, de 145 pacientes que finalizaron el estudio.

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

Se ha realizado un estudio abierto, aleatorizado 1:1, en 224 pacientes pediátricos de 2 a < 18 años de edad, con anemia dependiente de transfusiones y sobrecarga férrica para evaluar el cumplimiento del tratamiento, la eficacia y seguridad de la formulación de deferasirox en granulado comparado con la formulación de comprimidos dispersables. La mayoría de los pacientes del estudio (142, 63,4 %) presentaban beta-talasemia mayor, 108 pacientes (48,2 %) no habían recibido tratamiento quelante de hierro (TQH) previo (mediana de edad 2 años, 92,6 % de 2 a < 10 años de edad) y 116 (51,8 %) habían sido pre-tratados con TQH (mediana de edad 7,5 años, 71,6 % de 2 a < 10 años de edad), de los cuales el 68,1 % habían recibido deferasirox previamente. En el análisis primario realizado en pacientes que no habían recibido TQH, después de 24 meses de tratamiento, la tasa de cumplimiento fue de 84,26 % y 86,84 % en el grupo de deferasirox comprimidos dispersables y en el grupo de deferasirox granulado, respectivamente, sin una diferencia estadísticamente significativa. Del mismo modo, no se observó diferencia estadísticamente significativa en los cambios medios de ferritina sérica (FS) respecto al valor inicial entre los dos grupos de tratamiento (-171,52 µg/l [IC 95 %: -517,40, 174,36] para comprimidos dispersables [CD] y 4,84 µg/l [IC 95 %: -333,58, 343,27] para la formulación en granulado, la diferencia entre las medias [granulado – CD] 176,36 µg/l [IC 95 %: -129,00, 481,72], valor de p bilateral = 0,25). El estudio concluyó que el cumplimiento del tratamiento y la eficacia no eran diferentes entre los grupos de deferasirox granulado y deferasirox comprimidos dispersables a diferentes puntos de tiempo (24 y 48 semanas). El perfil de seguridad fue en conjunto comparable entre las formulaciones de granulado y comprimidos dispersables.

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

En un estudio observacional de 5 años en el que participaron 45 pacientes pediátricos de 10 a < 18 años con síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones y sobrecarga férrica tratados con deferasirox, no se identificaron nuevos aspectos de seguridad a largo plazo. El análisis de los datos del estudio sugiere que deferasirox no afecta al crecimiento ni al desarrollo sexual en este grupo de edad de pacientes pediátricos; sin embargo, los resultados se deben interpretar con cautela debido a la limitación del número de pacientes y datos disponibles.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

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

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

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

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

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

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

Linealidad/No linealidad
La C_{max} y el AUC_{0-24h} de deferasirox aumentan de forma directamente proporcional a la dosis en el estado estacionario. Tras la administración repetida, la exposición aumenta con un factor de acumulación de 1,3 a 2,3.

Características en pacientes

Pacientes pediátricos

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

Sexo

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

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia renal o hepática

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

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo
Celulosa microcristalina
Crospovidona
Povidona
Estearato de magnesio
Sílice coloidal anhidra
Poloxámero

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

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blister de PVC/PVDC/Aluminio.

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

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EXJADE 90 mg comprimidos recubiertos con película
EU/1/06/356/011
EU/1/06/356/012
EU/1/06/356/013

EXJADE 180 mg comprimidos recubiertos con película
EU/1/06/356/014
EU/1/06/356/015
EU/1/06/356/016

EXJADE 360 mg comprimidos recubiertos con película
EU/1/06/356/017
EU/1/06/356/018
EU/1/06/356/019

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

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

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

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

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

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Granulado en sobre (granulado)

Granulado de color blanco a blanquecino

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

EXJADE también está indicado para el tratamiento de la sobrecarga férrica crónica debida a transfusiones sanguíneas cuando el tratamiento con deferoxamina esté contraindicado o no sea adecuado en los siguientes grupos de pacientes:
- en pacientes pediátricos con beta-talasemia mayor con sobrecarga férrica debida a transfusiones sanguíneas frecuentes (≥ 7 ml/kg/mes de concentrado de hematíes) de 2 a 5 años,
- en adultos y pacientes pediátricos con beta-talasemia mayor con sobrecarga férrica debida a transfusiones sanguíneas poco frecuentes (< 7 ml/kg/mes de concentrado de hematíes) de edad igual o superior a 2 años,
- en adultos y pacientes pediátricos con otras anemias de edad igual o superior a 2 años.

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

4.2 Posología y forma de administración

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

Posología

La sobrecarga férrica transfusional y los síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones requieren posologías diferentes. Todos los médicos que tengan intención de prescribir EXJADE deben asegurarse de haber recibido y estar familiarizados con el material informativo para médicos (Guía para profesionales sanitarios que también incluye Listado de comprobación para la administración del medicamento dirigido al médico).

Sobrecarga férrica transfusional

Las dosis (en mg/kg peso corporal) deben ser calculadas y redondeadas al tamaño del sobre más próximo.

Se debe tener precaución durante el tratamiento quelante para minimizar el riesgo de sobrequelación en todos los pacientes (ver sección 4.4).

Debido a los diferentes perfiles farmacocinéticos se necesita una dosis un 30% inferior de EXJADE granulado en comparación con la dosis recomendada de EXJADE comprimidos dispersables (ver sección 5.1).

Dosis inicial
Se recomienda iniciar el tratamiento después de la transfusión de aproximadamente 20 unidades (unos 100 ml/kg) de concentrado de hematíes (CH) o cuando exista evidencia de sobrecarga férrica crónica a partir de la monitorización clínica (p.ej.: ferritina sérica > 1 000 microgramos/l) (ver Tabla 1).

Tabla 1 Dosis inicial recomendada para la sobrecarga férrica transfusional

Dosis inicial recomendada			
Ferritina sérica		**Población de pacientes**	**Dosis inicial recomendada**
> 1 000 µg/l	o	Pacientes que ya han recibido 20 unidades aprox. de CH (unos 100 ml/kg).	**14 mg/kg/día**
Dosis inicial alternativa			
Población de pacientes			**Dosis inicial alternativa**
Pacientes que no requieren una reducción de los niveles de hierro y que han recibido < 7 ml/kg/mes de CH (aprox. < 2 unidades/mes para un adulto). Se ha de controlar la respuesta del paciente y se puede considerar un aumento de la dosis si no es efectiva.			7 mg/kg/día
Pacientes que requieren una reducción de los niveles de hierro corporales y que han recibido > 14 ml/kg/mes de CH (aprox. > 4 unidades/mes para un adulto).			21 mg/kg/día
Pacientes que están bien controlados con deferoxamina.			Un tercio de la dosis de deferoxamina*
*Una dosis inicial que sea equivalente a un tercio de la dosis de deferoxamina (por ejemplo, un paciente que recibe 40 mg/kg/día de deferoxamina durante 5 días a la semana [o su equivalente] podría cambiar a una dosis diaria inicial de 14 mg/kg/día de EXJADE granulado). Si la dosis diaria es < 14 mg/kg, controlar la respuesta del paciente y ajustar la dosis si no es efectiva (ver sección 5.1).			

Ajuste de dosis
Se recomienda controlar mensualmente la ferritina sérica y, si es necesario, ajustar la dosis de EXJADE granulado, cada 3 o 6 meses, en base a la tendencia mostrada por la ferritina sérica (ver Tabla 2). Los ajustes de dosis pueden realizarse en variaciones de 3,5 a 7 mg/kg/día y se deben adaptar a la respuesta individual del paciente y a los objetivos terapéuticos (mantenimiento o reducción de la carga de hierro).

Tabla 2 Ajuste de dosis recomendado para la sobrecarga férrica transfusional

Ferritina sérica (control mensual)	**Ajuste de dosis recomendado**
Persistentemente > 2 500 µg/l y no muestra ninguna tendencia a disminuir con el tiempo	Incrementar la dosis cada 3 a 6 meses por pasos de 3,5 a 7 mg/kg/día. **La dosis máxima permitida es de 28 mg/kg/día.** Si con dosis de hasta 21 mg/kg/día no se controla bien la hemosiderosis, puede que no sea efectivo un aumento de la dosis (a la dosis máxima de 28 mg/kg/día), por lo que se deberían considerar otros tratamientos. Si no se consigue un control satisfactorio a dosis superiores a 21 mg/kg/día, no debe mantenerse el tratamiento a estas dosis y deberían considerarse otros tratamientos alternativos, siempre que sea posible.
> 1 000 µg/l ≤ 2 500 µg/l pero persistente, mostrando una tendencia a disminuir con el tiempo	En pacientes tratados con dosis > 21 mg/kg/día, reducir la dosis cada 3 a 6 meses, por pasos de 3,5 a 7 mg/kg/día, hasta alcanzar el objetivo de 500 a 1 000 µg/l.
500 a 1 000 µg/l (rango objetivo)	Reducir la dosis por pasos de 3,5 a 7 mg/kg/día cada 3 a 6 meses para mantener los niveles de ferritina sérica dentro del rango objetivo y reducir el riesgo de sobrequelación.
Constantemente < 500 µg/l	Considerar una interrupción del tratamiento (ver sección 4.4).

Actualmente se dispone de datos limitados de eficacia y seguridad a largo plazo de estudios clínicos realizados con el uso de EXJADE comprimidos dispersables a dosis superiores a 30 mg/kg (equivalente a 21 mg/kg cuando se administra como granulado) (264 pacientes con un promedio de seguimiento de 1 año después de escalar la dosis). No se recomiendan dosis superiores a 28 mg/kg/día pues existe sólo experiencia limitada con dosis superiores (ver sección 5.1).

Síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones

El tratamiento quelante sólo se debe iniciar cuando existe evidencia de sobrecarga férrica (concentración de hierro hepático [CHH] ≥5 mg Fe/g peso seco [ps] o ferritina sérica de forma mantenida > 800 µg/l). El método preferido para la determinación de la sobrecarga férrica es la CHH y debe utilizarse siempre que sea posible. Se debe tener precaución durante el tratamiento quelante para minimizar el riesgo de sobrequelación en todos los pacientes (ver sección 4.4).

Debido a los diferentes perfiles farmacocinéticos, se necesita una dosis un 30 % inferior de EXJADE granulado en comparación con la dosis recomendada de EXJADE comprimidos dispersables (ver sección 5.1).

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

Ajuste de dosis
Se recomienda controlar mensualmente la ferritina sérica a fin de valorar la respuesta del paciente al tratamiento y para minimizar el riesgo de sobrequelación en todos los pacientes (ver sección 4.4). En la Tabla 3, se resume el ajuste de dosis recomendado para los síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones.

Tabla 3 Ajuste de dosis recomendado para síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones

Ferritina sérica (control mensual)		**Concentración de hierro hepático (CHH)***	**Ajuste de dosis recomendado**
Constantemente > 2 000 µg/l sin tendencia a reducirse	o	≥ 7 mg Fe/g ps	Si el paciente tolera bien el medicamento, aumentar la dosis cada 3 a 6 meses por pasos de 3,5 a 7 mg/kg/día. **La dosis máxima permitida es 14 mg/kg/día en pacientes adultos y de 7 mg/kg/día en pacientes pediátricos.** No se recomienda dosis por encima de 14 mg/kg/día porque no existe experiencia con dosis superiores a esta dosis en pacientes con síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones.
≤ 2 000 µg/l	o	< 7 mg Fe/g ps	En pacientes tratados con dosis > 7 mg/kg/día, reducir la dosis cada 3 a 6 meses por pasos de 3,5 a 7 mg/kg/día.
< 300 µg/l	o	< 3 mg Fe/g ps	Una vez se hayan alcanzado el nivel de hierro corporal satisfactorio, se deberá interrumpir el tratamiento.
No existen datos disponibles sobre el retratamiento de pacientes que reacumulan hierro después de haber alcanzado un nivel satisfactorio de hierro y por lo tanto no se puede recomendar el retratamiento.			
*CHH es el método preferido para la determinación de sobrecarga férrica.			

Tanto en los pacientes adultos como en los pacientes pediátricos en los que no se evalúa la CHH y la ferritina sérica es ≤2 000 µg/l, la dosis de EXJADE granulado no debe superar los 7 mg/kg/día.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad)
Las recomendaciones posológicas para los pacientes de edad avanzada son las mismas que se han descrito anteriormente. En estudios clínicos, los pacientes de edad avanzada experimentaron una mayor frecuencia de reacciones adversas que los pacientes jóvenes (en particular, diarrea) y debe controlarse estrechamente la aparición de reacciones adversas que puedan requerir un ajuste de dosis.

Población pediátrica
Sobrecarga férrica transfusional:
Las recomendaciones posológicas para los pacientes pediátricos de 2 a 17 años de edad con sobrecarga férrica transfusional son las mismas que para los pacientes adultos (ver sección 4.2). Se recomienda controlar mensualmente la ferritina sérica a fin de valorar la respuesta del paciente al tratamiento y para minimizar el riesgo de sobrequelación en todos los pacientes (ver sección 4.4). Al calcular la dosis deben tenerse en cuenta los cambios de peso de los pacientes pediátricos con el paso del tiempo.

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

Síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones:
En pacientes pediátricos con síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones, la dosis de EXJADE granulado no debe superar a 7 mg/kg/día. En estos pacientes, es necesaria una monitorización más estrecha de la CHH y la ferritina sérica a fin de evitar una sobrequelación (ver sección 4.4). Además de las valoraciones de ferritina sérica mensuales, se debe monitorizar la CHH cada tres meses cuando la ferritina sérica es ≤800 µg/l.

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

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

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

Forma de administración
Por vía oral.

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

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

4.3 Contraindicaciones

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

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Función renal

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

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

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

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

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

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

Tabla 4 Ajuste de dosis e interrupción del tratamiento para control renal

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

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

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

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

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

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

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

<u>Función hepática</u>

Se han observado aumentos en las pruebas de función hepática en pacientes tratados con deferasirox. Tras la comercialización, se han notificado casos de insuficiencia hepática, algunos de los cuales tuvieron un desenlace mortal. En pacientes tratados con deferasirox, en particular en niños, se pueden dar formas graves asociadas a alteraciones de la consciencia en el contexto de una encefalopatía hiperamonémica. Se recomienda que en los pacientes que desarrollen cambios inexplicables en su estado mental y que estén en tratamiento con Exjade se considere una encefalopatía hiperamonémica y se midan los niveles de amoniaco. Se debe tener cuidado para mantener una hidratación adecuada en pacientes que experimenten acontecimientos que provoquen una pérdida de volumen (como diarrea o vómitos), en particular en niños con enfermedad aguda. La mayoría de las notificaciones de

insuficiencia hepática provenían de pacientes con comorbilidades significativas, incluyendo enfermedades hepáticas crónicas (como cirrosis o hepatitis C) y fallo multiorgánico. No se puede excluir que deferasirox tenga un papel como factor contribuyente o agravante (ver sección 4.8).

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

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

Tabla 5 Resumen de las recomendaciones de evaluaciones de seguridad

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

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

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

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

Trastornos gastrointestinales
Se han notificado casos de úlceras y hemorragias en el tracto gastrointestinal superior en pacientes, incluyendo niños y adolescentes, que reciben tratamiento con deferasirox. Se han observado múltiples úlceras en algunos pacientes (ver sección 4.8). Se han notificado casos de úlceras complicadas con perforación digestiva. También, se han notificado casos de hemorragias gastrointestinales mortales, especialmente en pacientes de edad avanzada que tenían procesos malignos y/o bajos recuentos de plaquetas. Los médicos y pacientes deben prestar atención ante la aparición de signos y síntomas de úlceras y hemorragia gastrointestinal durante el tratamiento con EXJADE. En el caso de una úlcera gastrointestinal o hemorragia, se debe interrumpir EXJADE e iniciar rápidamente una evaluación adicional y un tratamiento. Se debe prestar especial atención a los pacientes que estén tomando EXJADE junto con otras sustancias con potencial ulcerogénico conocido, como AINEs, corticosteroides o bisfosfonatos orales, en pacientes que estén en tratamiento con anticoagulantes y en pacientes con recuentos de plaquetas por debajo de 50 000/mm^3 (50 x 10^9/l) (ver sección 4.5).

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

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

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

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

Combinación con otros quelantes del hierro
La seguridad de la combinación de deferasirox con otros quelantes del hierro no se ha establecido formalmente. Por tanto, EXJADE no debe administrarse junto con otros quelantes del hierro, excepto cuando se considere clínicamente necesario y tras una evaluación cuidadosa de los beneficios y riesgos para el paciente. Deben respetarse las recomendaciones de posología y monitorización establecidas para cada quelante del hierro (ver sección 4.2).

Otras consideraciones
Se recomienda controlar mensualmente la ferritina sérica a fin de valorar la respuesta del paciente al tratamiento y evitar la sobrequelación (ver sección 4.2). Durante los periodos de tratamiento con dosis elevadas o cuando los niveles de ferritina sérica están cerca del rango objetivo, se recomienda una reducción de la dosis o una monitorización más estrecha de la función renal y hepática y de los niveles de ferritina sérica. Si los niveles de ferritina sérica disminuyen de forma continuada por debajo de 500 µg/l (en sobrecarga férrica transfusional) o por debajo de 300 µg/l (en síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones), se debe considerar la interrupción del tratamiento.

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

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

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

Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por sobre; esto es, esencialmente "exento de sodio".

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

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

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

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

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

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

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

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

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

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se clasifican a continuación, utilizando el siguiente criterio: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1 000 a < 1/100); raras (≥ 1/10 000 a < 1/1 000); muy raras (< 1/10 000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 6

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

Trastornos renales y urinarios	
Muy frecuentes:	Aumento de creatinina sérica
Frecuentes:	Proteinuria
Poco frecuentes:	Trastorno tubular renal [2](síndrome de Fanconi adquirido), glucosuria
Frecuencia no conocida:	Insuficiencia renal aguda[1,2], nefritis tubulointersticial[1], nefrolitiasis[1], necrosis tubular renal[1]
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Poco frecuentes:	Pirexia, edema, fatiga

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

[2] Se han notificado formas graves asociadas a alteraciones en la consciencia en el contexto de una encefalopatía hiperamonémica

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

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

Aclaramiento de la creatinina en la sobrecarga férrica transfusional

En un meta-análisis retrospectivo de 2 102 pacientes adultos y pediátricos con beta-talasemia con sobrecarga férrica transfusional tratados con deferasirox en comprimidos dispersables en dos ensayos clínicos aleatorizados y en cuatro estudios abiertos de hasta cinco años de duración, se observó una disminución media del aclaramiento de creatinina del 13,2 % en pacientes adultos (IC 95 %:-14,4 % a -12,1 %; n = 935) y del 9,9 % (IC 95 %: -11,1 % a -8,6 %; n = 1 142) en niños durante el primer año de tratamiento. Se realizó un seguimiento durante cinco años en 250 pacientes y no se observó un descenso posterior de la media de los niveles de aclaramiento de creatinina.

Estudios clínicos en pacientes con síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones

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

Población pediátrica

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

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

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

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

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

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

4.9 Sobredosis

Los primeros signos de sobredosis aguda son efectos digestivos tales como dolor abdominal, diarrea, náuseas y vómitos. Se han notificado trastornos hepáticos y renales, incluidos casos de elevación de enzimas hepáticas y de creatinina que se estabilizaron tras la suspensión del tratamiento. Una sola dosis administrada por error de 90 mg/kg produjo síndrome de Fanconi que se resolvió tras el tratamiento.

No existe ningún antídoto de deferasirox. En estos casos están indicados los tratamientos estándar de manejo de sobredosis así como los tratamientos sintomáticos, lo que sea más apropiado medicamente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

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

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

Eficacia clínica y seguridad
Los ensayos clínicos de eficacia de EXJADE se han realizado con los comprimidos dispersables (referido a continuación como “deferasirox”). En comparación con la formulación en comprimidos dispersables, la dosis de deferasirox granulado es un 34 % inferior a la dosis de deferasirox en comprimidos dispersables, redondeado al comprimido entero más próximo (ver sección 5.2.).

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

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

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

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

Se ha realizado un estudio aleatorizado, controlado con placebo en 225 pacientes con SMD (riesgo bajo/Int-1) y sobrecarga férrica transfusional. Los resultados de este estudio sugieren que deferasirox tiene un impacto positivo en la supervivencia libre de evento (SLE, una variable principal compuesta por eventos no fatales cardíacos o hepáticos) y en los valores de ferritina sérica. El perfil de seguridad fue consistente con los estudios previos en pacientes adultos con SMD.

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

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

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

Se ha realizado un estudio abierto, aleatorizado 1:1, en 224 pacientes pediátricos de 2 a < 18 años de edad, con anemia dependiente de transfusiones y sobrecarga férrica para evaluar el cumplimiento del tratamiento, la eficacia y seguridad de la formulación de deferasirox en granulado comparado con la formulación de comprimidos dispersables. La mayoría de los pacientes del estudio (142, 63,4 %) presentaban beta-talasemia mayor, 108 pacientes (48,2 %) no habían recibido tratamiento quelante de hierro (TQH) previo (mediana de edad 2 años, 92,6 % de 2 a < 10 años de edad) y 116 (51,8 %) habían sido pre-tratados con TQH (mediana de edad 7,5 años, 71,6 % de 2 a < 10 años de edad), de los cuales el 68,1 % habían recibido deferasirox previamente. En el análisis primario realizado en pacientes que no habían recibido TQH, después de 24 meses de tratamiento, la tasa de cumplimiento fue de 84,26 % y 86,84 % en el grupo de deferasirox comprimidos dispersables y en el grupo de deferasirox granulado, respectivamente, sin una diferencia estadísticamente significativa. Del mismo modo, no se observó diferencia estadísticamente significativa en los cambios medios de ferritina sérica (FS) respecto al valor inicial entre los dos grupos de tratamiento (-171,52 µg/l [IC 95 %: -517,40, 174,36] para comprimidos dispersables [CD] y 4,84 µg/l [IC 95 %: -333,58, 343,27] para la formulación en granulado, la diferencia entre las medias [granulado – CD] 176,36 µg/l [IC 95 %: -129,00, 481,72], valor de p bilateral = 0,25). El estudio concluyó que el cumplimiento del tratamiento y la eficacia no eran diferentes entre los grupos de deferasirox granulado y deferasirox comprimidos dispersables a diferentes puntos de tiempo (24 y 48 semanas). El perfil de seguridad fue en conjunto comparable entre las formulaciones de granulado y comprimidos dispersables.

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

En un estudio observacional de 5 años en el que participaron 45 pacientes pediátricos de 10 a < 18 años con síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones y sobrecarga férrica tratados con deferasirox, no se identificaron nuevos aspectos de seguridad a largo plazo. El análisis de los datos del estudio sugiere que deferasirox no afecta al crecimiento ni al desarrollo sexual en este grupo de edad de pacientes pediátricos; sin embargo, los resultados se deben interpretar con cautela debido a la limitación del número de pacientes y datos disponibles.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

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

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

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

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

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

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

Linealidad/No linealidad
La C_{max} y el AUC_{0-24h} de deferasirox aumentan de forma directamente proporcional a la dosis en el estado estacionario. Tras la administración repetida, la exposición aumenta con un factor de acumulación de 1,3 a 2,3.

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

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

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

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

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Celulosa microcristalina
Crospovidona
Povidona
Estearato de magnesio
Sílice coloidal anhidra
Poloxámero

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

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

Envases que contienen 30 sobres.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

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

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

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

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

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

ANEXO II

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

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

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

Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes 764
08013 Barcelona
España

Novartis Pharmaceuticals S.R.L.
Str. Livezeni nr. 7A
540472 Targu Mures
Rumanía

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Alemania

EXJADE 90 mg, 180 mg y 360 mg granulado

Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes 764
08013 Barcelona
España

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Alemania

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

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

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPSs)**

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

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

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

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

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

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

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

El material informativo está dirigido a informar a los profesionales sanitarios y a los pacientes para minimizar los riesgos de:
- Incumplimiento de la posología y del control biológico
- Errores de medicación debidos al cambio entre EXJADE comprimidos recubiertos con película/granulado y versiones genéricas de deferasirox comprimidos dispersables.

El riesgo de errores en la medicación es debido al cambio entre EXJADE comprimidos recubiertos con película/granulado y las formulaciones genéricas de deferasirox comprimidos dispersables disponibles en el mercado por diferentes TACs y cuando proceda, dependiendo de la coexistencia de estas formulaciones a nivel nacional. El TAC se asegurará de que en cada Estado Miembro donde se comercialice EXJADE, todos los profesionales sanitarios y pacientes que vayan a prescribir, dispensar o utilizar EXJADE, tengan los materiales informativos de las formulaciones disponibles (EXJADE comprimidos recubiertos con película y EXJADE granulado) en todas las indicaciones:
- para médicos
- para pacientes

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

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

El material informativo dirijido al médico debe contener:
- La Ficha Técnica
- Guía para profesionales sanitarios (incluído Listado de comprobación de referencia para la administración de deferasirox y la monitorización, dirigido al médico)

La guía para profesionales sanitarios debe contener los siguientes elementos básicos, cuando proceda, dependiendo de la coexistencia de formulaciones de deferasirox a nivel nacional:
- Descripción de las formulaciones de deferasirox disponibles (EXJADE comprimidos recubiertos con película y granulado) en la UE.
    - Diferente régimen posológico
    - Diferentes condiciones de administración

- Tabla de conversión de dosis de EXJADE comprimidos recubiertos con película/granulado y EXJADE comprimidos dispersables como una referencia cuando se cambia entre EXJADE comprimidos recubiertos con película/granulado y versiones genéricas de deferasirox comprimidos dispersables.
- La dosis recomendada y las normas para iniciar el tratamiento
- La necesidad de controlar la ferritina sérica mensualmente

- Que deferasirox causa aumentos de creatinina sérica en algunos pacientes
    - La necesidad de controlar la creatinina sérica
        - En dos ocasiones antes del inicio del tratamiento
        - Cada semana durante el primer mes tras el inicio del tratamiento o después de una modificación del tratamiento.
        - Cada mes posteriormente

    - La necesidad de reducir la dosis en 7 mg/kg si aumenta la creatinina sérica:
        - Adultos: > 33 % por encima del valor basal y el aclaramiento de creatinina <límite inferior normal (90 ml/min)
        - Niños: o bien >límite superior normal o disminución del aclaramiento de creatinina a <límite inferior normal, en dos visitas consecutivas.

    - La necesidad de interrumpir el tratamiento tras una reducción de la dosis si la creatinina sérica aumenta:
        - Adultos y niños: se mantiene > 33 % por encima del valor basal o el aclaramiento de creatinina < límite inferior normal (90 ml/min).

    - La necesidad de considerar una biopsia renal:
        - Cuando la creatinina sérica esté elevada y si se detecta alguna anormalidad (p.ej. proteinuria, signos de síndrome de Fanconi).

- La importancia de determinar el aclaramiento de creatinina
- Breve resumen de los métodos de determinación del aclaramiento de creatinina
- Que puede haber aumentos de transaminasas séricas en pacientes tratados con EXJADE
    - La necesidad de llevar a cabo pruebas de función hepática antes de la prescripción del producto, después a intervalos mensuales o más frecuentes si está indicado clínicamente.
    - No prescribirlo a pacientes con enfermedad hepática grave pre-existente
    - La necesidad de interrumpir el tratamiento si se observa un aumento progresivo y persistente de enzimas hepáticos.
- La necesidad de un control auditivo y oftalmológico anual.

- La necesidad de una tabla guía, destacando las determinaciones previas al tratamiento de creatinina sérica, aclaramiento de creatinina, proteinuria, enzimas hepáticos, ferritina, como:

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

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

- Una advertencia del riesgo de sobrequelación y la necesidad de una monitorización más estrecha de los niveles séricos de ferritina y de la función renal y hepática.

- Las normas para el ajuste de dosis y para la suspensión del tratamiento cuando se alcanzan los niveles séricos de ferritina+/- concentraciones de hierro hepático.

- Recomendaciones para el tratamiento de los síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones (NTDT):
    - Información referida a que se propone un solo tratamiento para los pacientes con NTDT
    - Una advertencia sobre la necesidad de monitorizar estrechamente la concentración de hierro hepático y la ferritina sérica en la población pediátrica
    - Una advertencia sobre las consecuencias actualmente desconocidas sobre la seguridad del tratamiento a largo plazo en la población pediátrica y la necesidad de detectar los efectos adversos.

Los materiales informativos dirijidos al paciente deben contener:
- El prospecto
- Guía para pacientes

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

ANEXO III

ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA UNITARIA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Exjade 90 mg comprimidos recubiertos con película

deferasirox

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 90 mg de deferasirox.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos recubiertos con película

30 comprimidos recubiertos con película
90 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

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

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

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

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACION EN BRAILLE

Exjade 90 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Exjade 90 mg comprimidos recubiertos con película

deferasirox

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 90 mg de deferasirox.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos recubiertos con película

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

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

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

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

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

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACION EN BRAILLE

Exjade 90 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Exjade 90 mg comprimidos recubiertos con película

deferasirox

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 90 mg de deferasirox.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos recubiertos con película

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

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

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

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

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

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACION EN BRAILLE

Exjade 90 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTERS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Exjade 90 mg comprimidos recubiertos con película
deferasirox

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA UNITARIA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Exjade 180 mg comprimidos recubiertos con película

deferasirox

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 180 mg de deferasirox.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos recubiertos con película

30 comprimidos recubiertos con película
90 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

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

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

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

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACION EN BRAILLE

Exjade 180 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Exjade 180 mg comprimidos recubiertos con película

deferasirox

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 180 mg de deferasirox.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos recubiertos con película

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

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

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

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

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

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACION EN BRAILLE

Exjade 180 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Exjade 180 mg comprimidos recubiertos con película

deferasirox

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 180 mg de deferasirox.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos recubiertos con película

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

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

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

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

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

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACION EN BRAILLE

Exjade 180 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTERS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Exjade 180 mg comprimidos recubiertos con película
deferasirox

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA UNITARIA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Exjade 360 mg comprimidos recubiertos con película

deferasirox

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 360 mg de deferasirox.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos recubiertos con película

30 comprimidos recubiertos con película
90 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

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

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

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

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACION EN BRAILLE

Exjade 360 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Exjade 360 mg comprimidos recubiertos con película

deferasirox

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 360 mg de deferasirox.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos recubiertos con película

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

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

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

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

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

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACION EN BRAILLE

Exjade 360 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Exjade 360 mg comprimidos recubiertos con película

deferasirox

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 360 mg de deferasirox.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos recubiertos con película

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

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

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

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

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

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACION EN BRAILLE

Exjade 360 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTERS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Exjade 360 mg comprimidos recubiertos con película
deferasirox

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA UNITARIA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Exjade 90 mg granulado en sobre
deferasirox

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada sobre contiene 90 mg de deferasirox.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Granulado en sobre

30 sobres

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

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

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

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

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/06/356/020 30 sobres

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACION EN BRAILLE

Exjade 90 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

SOBRES

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

Exjade 90 mg granulado
deferasirox
Vía oral

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

162 mg

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA UNITARIA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Exjade 180 mg granulado en sobre
deferasirox

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada sobre contiene 180 mg de deferasirox.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Granulado en sobre

30 sobres

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

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

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

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

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/06/356/021 30 sobres

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACION EN BRAILLE

Exjade 180 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

SOBRES

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

Exjade 180 mg granulado
deferasirox
Vía oral

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

324 mg

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA UNITARIA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Exjade 360 mg granulado en sobre
deferasirox

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada sobre contiene 360 mg de deferasirox.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Granulado en sobre

30 sobres

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

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

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

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

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/06/356/022 30 sobres

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACION EN BRAILLE

Exjade 360 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

SOBRES

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

Exjade 360 mg granulado
deferasirox
Vía oral

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

648 mg

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

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

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted o a su hijo y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es EXJADE y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar EXJADE
3. Cómo tomar EXJADE
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de EXJADE
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es EXJADE y para qué se utiliza

Qué es EXJADE
EXJADE contiene un principio activo llamado deferasirox. Es un quelante del hierro que es un medicamento utilizado para eliminar el exceso de hierro del organismo (también denominado sobrecarga de hierro). Captura y elimina el exceso de hierro, que luego se excreta principalmente en las heces.

Para qué se utiliza EXJADE
Las transfusiones sanguíneas repetidas pueden ser necesarias en pacientes con varios tipos de anemia (por ejemplo talasemia, anemia falciforme o síndromes mielodisplásicos (SMD)). Sin embargo, las transfusiones sanguíneas repetidas pueden causar una acumulación de exceso de hierro. Esto es debido a que la sangre contiene hierro y el cuerpo no tiene una forma natural de eliminar el exceso de hierro que se obtiene con las transfusiones sanguíneas. En pacientes con síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones, también puede aparecer sobrecarga de hierro con el tiempo, principalmente debido a un aumento de la absorción del hierro procedente de la dieta en respuesta a recuentos bajos de células en la sangre. A lo largo del tiempo, el exceso de hierro puede dañar órganos importantes como el hígado y el corazón. Los medicamentos denominados *quelantes del hierro* se utilizan para eliminar el exceso de hierro y para reducir el riesgo de causar daño en los órganos.

EXJADE se utiliza para tratar la sobrecarga de hierro crónica causada por las transfusiones frecuentes de sangre en pacientes con beta-talasemia mayor, de edad igual o superior a 6 años.

EXJADE también se utiliza para tratar la sobrecarga de hierro crónica cuando el tratamiento con deferoxamina está contraindicado o no es adecuado en pacientes con beta-talasemia mayor con sobrecarga de hierro causada por transfusiones de sangre poco frecuentes, en pacientes con otros tipos de anemias, y en niños de 2 a 5 años.

EXJADE también se utiliza para tratar pacientes de edad igual o superior a 10 años que tienen sobrecarga de hierro asociada con síndromes talasémicos, pero que no son dependientes de transfusiones, cuando el tratamiento con deferoxamina está contraindicado o no es adecuado.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar EXJADE

No tome EXJADE
- si es alérgico a deferasirox o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6). Si éste es su caso**, informe a su médico antes de tomar EXJADE**. Si piensa que puede ser alérgico, consulte con su médico.
- si tiene una enfermedad del riñón moderada o grave.

No se recomienda EXJADE
- si se encuentra en un estadío avanzado del síndrome mielodisplásico (SMD, disminución en la producción de células de la sangre por la médula ósea) o tiene un cáncer avanzado.

Advertencias y precauciones
Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar EXJADE.
- si tiene un problema de riñón o hígado.
- si tiene un problema de corazón debido a la sobrecarga de hierro.
- si nota una disminución pronunciada de la cantidad de orina que elimina (signo de un problema del riñón).
- si desarrolla una erupción grave, o bien dificultad para respirar y mareo o hinchazón principalmente de la cara y la garganta (signos de una reacción alérgica grave, ver también la sección 4 «Posibles efectos adversos»).
- si experimenta una combinación de cualquiera de los siguientes síntomas: una erupción, enrojecimiento de la piel, ampollas en los labios, ojos o boca, descamación de la piel, fiebre alta, síntomas gripales, ganglios linfáticos inflamados (signos de una reacción grave en la piel, ver también la sección 4 «Posibles efectos adversos»).
- si nota una combinación de somnolencia, dolor de la parte superior derecha del abdomen, color amarillento o más amarillento de la piel o los ojos y color oscuro en la orina (signos de problemas del hígado).
- si nota dificultad para pensar, recordar información o resolver problemas, o está menos consciente o despierto o se siente adormilado y sin fuerzas (signos de un nivel alto de amoniaco en sangre, que pueden estar asociados con problemas de hígado o de riñón, ver también sección 4 «Posibles efectos adversos»).
- si sufre vómitos con sangre y/o heces negras.
- si sufre dolor abdominal frecuente, particularmente después de comer o tomar EXJADE.
- si sufre ardor de estómago frecuente.
- si tiene un nivel bajo de plaquetas o de glóbulos blancos en su análisis de sangre.
- si tiene visión borrosa.
- si tiene diarrea o vómitos.
- si actualmente está tomando cualquier otro medicamento quelante del hierro.

Si se encuentra en alguna de estas situaciones, informe a su médico inmediatamente.

Control de su tratamiento con EXJADE
Durante el tratamiento, se le realizarán análisis de sangre y orina de forma regular. Estos análisis van a controlar la cantidad de hierro que hay en su organismo (nivel de *ferritina* en la sangre*)* para observar cómo está funcionando el tratamiento con EXJADE. Los análisis también van a controlar el funcionamiento del riñón (nivel de creatinina en la sangre, presencia de proteína en la orina) y del hígado (nivel de transaminasas en la sangre). Su médico puede pedirle que se someta a una biopsia de riñón, si sospecha que exista daño renal significativo. También pueden hacerle pruebas de IRM (imágenes de resonancia magnética) para determinar la cantidad de hierro en su hígado. Su médico tendrá en cuenta estos análisis para decidir la dosis de EXJADE más adecuada para usted y también utilizará estas pruebas para decidir cuándo debe finalizar su tratamiento con EXJADE.

Cada año se le controlará la vista y el oído durante el tratamiento, como medida de precaución.

Otros medicamentos y EXJADE
Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto incluye en particular:
- antiácidos (medicamentos utilizados para tratar el ardor de estómago) que contengan aluminio, no se deben tomar en el mismo momento del día que EXJADE,
- ciclosporina (utilizado para prevenir el rechazo de un órgano trasplantado o para otras enfermedades como artritis reumatoide o dermatitis atópica),
- simvastatina (utilizado para disminuir el nivel de colesterol),
- algunos analgésicos o medicamentos antiinflamatorios (p.ej. aspirina, ibuprofeno, corticosteroides),
- bisfosfonatos orales (utilizados para tratar la osteoporosis),
- medicamentos anticoagulantes (utilizados para prevenir o tratar los coágulos en la sangre),
- anticonceptivos hormonales (medicamentos para el control de la natalidad),
- bepridilo, ergotamina (utilizado para problemas de corazón y para las migrañas),
- repaglinida (utilizado para tratar la diabetes),
- rifampicina (utilizado para tratar la tuberculosis),
- fenitoina, fenobarbital, carbamazepina (utilizados para tratar la epilepsia),
- ritonavir (utilizado para el tratamiento de la infección con VIH),
- paclitaxel (utilizado para el tratamiento del cáncer),
- teofilina (utilizado para tratar enfermedades respiratorias como asma),
- clozapina (utilizado para tratar trastornos psiquiátricos como esquizofrenia),
- tizanidina (utilizado como relajante muscular),
- colestiramina (utilizado para reducir los niveles de colesterol en la sangre),
- busulfan (utilizado como tratamiento previo al trasplante para destruir la médula ósea original antes del trasplante),
- midazolam (utilizado para aliviar la ansiedad y/o alteraciones del sueño).

Pueden necesitarse análisis adicionales para controlar los niveles de algunos de estos medicamentos en la sangre.

Edad avanzada (a partir de 65 años)
EXJADE puede utilizarse por personas de más de 65 años a la misma dosis que otros adultos. Los pacientes de edad avanzada pueden sufrir más efectos adversos (especialmente diarrea) que los pacientes jóvenes. El médico debe controlar estrechamente los efectos adversos que puedan requerir un ajuste de dosis.

Niños y adolescentes
EXJADE puede utilizarse en niños y adolescentes de 2 o más años de edad que reciben transfusiones de sangre periódicas y en niños y adolescentes de 10 o más años de edad que no reciben transfusiones de sangre periódicas. A medida que el paciente crezca, el médico le ajustará la dosis.

No se recomienda EXJADE en niños menores de 2 años de edad.

Embarazo y lactancia
Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

No se recomienda el tratamiento con EXJADE durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

Si actualmente está utilizando un anticonceptivo hormonal para evitar embarazos debe de utilizar un anticonceptivo adicional o distinto (p.ej. condón), ya que EXJADE puede reducir la efectividad de los anticonceptivos hormonales.

No se recomienda la lactancia durante el tratamiento con EXJADE.

Conducción y uso de máquinas
Si se siente mareado después de tomar EXJADE, no conduzca o maneje herramientas o máquinas hasta que se sienta otra vez normal.

EXJADE contiene sodio
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido recubierto con película; esto es, esencialmente "exento de sodio".

3. Cómo tomar EXJADE

El tratamiento con EXJADE será supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de la sobrecarga de hierro causada por las transfusiones sanguíneas.

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Cuánto EXJADE debe tomar
La dosis de EXJADE está relacionada con el peso corporal para todos los pacientes. Su médico calculará la dosis que usted necesita y le dirá cuántos comprimidos debe tomar al día.

- La dosis diaria normal de EXJADE comprimidos recubiertos con película al inicio del tratamiento para pacientes que reciben transfusiones de sangre periódicas es de 14 mg por kilogramo de peso corporal. Su médico puede recomendarle una dosis mayor o menor dependiendo de sus necesidades individuales de tratamiento.
- La dosis diaria normal de EXJADE comprimidos recubiertos con película al inicio del tratamiento para pacientes que no reciben transfusiones de sangre periódicas es de 7 mg por kilogramo de peso corporal.
- Dependiendo de cómo responda al tratamiento, más tarde, su médico podrá ajustar su tratamiento a una dosis mayor o menor.
- La dosis diaria máxima recomendada de EXJADE comprimidos recubiertos con película es:
    - de 28 mg por kilogramo de peso corporal para pacientes que reciben transfusiones de sangre periódicas,
    - de 14 mg por kilogramo de peso corporal para pacientes adultos que no reciben transfusiones de sangre periódicas,
    - de 7 mg por kilo de peso corporal para niños y adolescentes que no reciben transfusiones de sangre periódicas.

En algunos países, deferasirox también puede estar disponible como comprimidos dispersables, fabricado por otros fabricantes. Si está cambiando de estos comprimidos dispersables a EXJADE comprimidos recubiertos con película, la dosis que debe tomar cambiará. Su médico calculará la dosis que necesita y le informará sobre cuántos comprimidos recubiertos con película debe tomar cada día.

Cuándo debe tomar EXJADE

- Tome EXJADE una vez al día, todos los días, a la misma hora con algo de agua.
- Tome EXJADE comprimidos recubiertos con película en ayunas o con comidas ligeras

Tomar EXJADE a la misma hora cada día también le ayudará a acordarse de cuándo debe tomar sus comprimidos.

Los pacientes con dificultad para tragar comprimidos pueden aplastar EXJADE comprimidos recubiertos con película y tomarse el polvo junto con un alimento blando, como yogur o compota de manzana (puré de manzana). Debe consumirse inmediatamente toda la dosis, sin guardar nada para más tarde.

Cuánto tiempo debe tomar EXJADE
Continúe tomando EXJADE todos los días durante el tiempo que le indique su médico. Este es un tratamiento a largo plazo, que posiblemente tenga una duración de meses o años. Su médico controlará periódicamente su situación para comprobar que el tratamiento está haciendo el efecto deseado (ver también la sección 2: «Control de su tratamiento con EXJADE»).

Si tiene dudas sobre cuánto tiempo debe tomar EXJADE, consulte con su médico.

Si toma más EXJADE del que debe
Si ha tomado demasiado EXJADE, o si otra persona toma accidentalmente sus comprimidos, contacte con su médico o acuda a un hospital inmediatamente. Muéstre al médico el envase de los comprimidos. Puede necesitar tratamiento médico urgente. Podría notar efectos tales como dolor abdominal, diarrea, náuseas y vómitos y problemas de riñón o de hígado, que podrían ser graves.

Si olvidó tomar EXJADE
Si ha olvidado tomar una dosis, tómela tan pronto como se acuerde en el mismo día. Tome la siguiente dosis según la pauta normal. No tome una dosis doble al día siguiente para compensar la(s) dosis olvidada(s).

Si interrumpe el tratamiento con EXJADE
No interrumpa su tratamiento con EXJADE a menos que se lo indique su médico. Si deja de tomarlo, el exceso de hierro no se eliminará de su cuerpo (ver también sección anterior «Cuánto tiempo debe tomar EXJADE»).

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. La mayoría de los efectos adversos son leves o moderados y normalmente desaparecen después de pocos días o pocas semanas de tratamiento.

Algunos efectos adversos pueden ser graves y necesitan atención médica inmediata.
Estos efectos adversos son poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas) o raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1 000 personas)
- Si tiene una erupción grave**,** o dificultades al respirar y mareos o hinchazón sobretodo en la cara y la garganta (signos de una reacción alérgica grave),
- Si experimenta una combinación de cualquiera de los siguientes síntomas: erupción, enrojecimiento de la piel, ampollas en los labios, ojos o boca, descamación de la piel, fiebre alta, síntomas gripales, ganglios linfáticos inflamados (signos de una reacción grave en la piel).
- Si nota una disminución pronunciada del volumen de orina (signo de un problema en el riñón),
- Si nota una combinación de somnolencia, dolor de la parte superior derecha del abdomen, color amarillento o más amarillento de la piel o los ojos y color oscuro en la orina (signos de problemas del hígado),
- Si nota dificultad para pensar, recordar información o resolver problemas, o está menos consciente o despierto o se siente adormilado y sin fuerzas (signos de un nivel alto de amoniaco en sangre, que pueden estar asociados con problemas de hígado o de riñón y provocar un cambio en la función cerebral),
- Si sufre vómitos con sangre y/o heces negras,
- Si sufre dolor abdominal frecuente, particularmente después de comer o tomar EXJADE,
- Si sufre ardor de estómago frecuente,
- Si tiene una pérdida parcial de visión,
- Si tiene dolor intenso en la parte alta del estómago (pancreatitis),

Deje de tomar el medicamento e informe inmediatamente a su médico.

Algunos efectos adversos pueden llegar a ser graves.
Estos efectos adversos son poco frecuentes
- Si tiene visión borrosa,
- Si pierde capacidad auditiva,

informe a su médico tan pronto como sea posible.

Otros efectos adversos
Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)
- Alteraciones en las pruebas de la función del riñón.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)
- Alteraciones gastrointestinales, como náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, hinchazón, estreñimiento, mala digestión.
- Erupciones
- Dolor de cabeza
- Alteraciones en las pruebas de la función del hígado
- Picor
- Alteraciones en las pruebas en la orina (proteína en la orina)

Si sufre alguno de estos efectos de forma grave, informe a su médico.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)
- Mareo
- Fiebre
- Dolor de garganta
- Hinchazón en brazos y piernas
- Cambios en el color de la piel
- Ansiedad
- Alteración del sueño
- Cansancio

Si sufre alguno de estos efectos de forma grave, informe a su médico.

Frecuencia no conocida (no puede calcularse a partir de los datos disponibles)
- Disminución del número de células implicadas en la coagulación de la sangre (trombocitopenia), del número de glóbulos rojos (empeoramiento de la anemia), del número de glóbulos blancos (neutropenia) o del número de todos los tipos de células de la sangre (pancitopenia)
- Pérdida de pelo
- Piedras en el riñón
- Baja producción de orina
- Rotura de la pared del estómago o intestino que puede ser dolorosa y provocar nauseas
- Dolor fuerte en la parte alta del estómago (pancreatitis)

Niveles anormales de ácido en la sangre

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de EXJADE

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el blíster después de EXP y en el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- No utilice ningún envase que esté dañado o muestre signos de manipulación.
- Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de EXJADE
El principio activo es deferasirox.
- Cada comprimido recubierto con película de EXJADE 90 mg contiene 90 mg de deferasirox.
- Cada comprimido recubierto con película de EXJADE 180 mg contiene 180 mg de deferasirox.
- Cada comprimido recubierto con película de EXJADE 360 mg contiene 360 mg de deferasirox.

Los demás componentes son celulosa microcristalina; crospovidona; povidona; estearato de magnésio; sílice coloidal anhidra; poloxámero. La cubierta del comprimido contiene: hipromelosa; dióxido de titanio (E171); macrogol (4000); talco; laca de aluminio de indigotina (E132).

Aspecto de EXJADE y contenido del envase
EXJADE se presenta como comprimidos recubiertos con película. Los comprimidos son, ovalados y biconvexos.
- EXJADE 90 mg comprimidos recubiertos con película son de color azul claro y están marcados con «90» en una cara y «NVR» en la otra.
- EXJADE 180 mg comprimidos recubiertos con película son de color azul y están marcados con «180» en una cara y «NVR» en la otra.
- EXJADE 360 mg comprimidos recubiertos con película son de color azul oscuro y están marcados con «360» en una cara y «NVR» en la otra.

Cada blíster contiene 30 o 90 comprimidos recubiertos con película. Los envases múltiples que contienen 300 comprimidos recubiertos con película (10 envases de 30).

Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envases o algunas dosis.

Titular de la autorización de comercialización
Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

Responsable de la fabricación
Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes 764
08013 Barcelona
España

Novartis Pharmaceuticals S.R.L.
Str. Livezeni nr. 7A
540472 Targu Mures
Rumanía

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien
Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България
Novartis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika
Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark
Novartis Healthcare A/S
Tlf.: +45 39 16 84 00

Deutschland
Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti
SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα
Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España
Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France
Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska
Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland
Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland
Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva
SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg
Novartis Pharma N.V
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország
Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland
Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Norge
Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich
Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska
Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal
Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România
Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika
Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Italia
Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος
Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija
SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Suomi/Finland
Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige
Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información
La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu.

Prospecto: información para el usuario

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

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted o a su hijo y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es EXJADE y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar EXJADE
3. Cómo tomar EXJADE
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de EXJADE
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es EXJADE y para qué se utiliza

Qué es EXJADE
EXJADE contiene un principio activo llamado deferasirox. Es un quelante del hierro que es un medicamento utilizado para eliminar el exceso de hierro del organismo (también denominado sobrecarga de hierro). Captura y elimina el exceso de hierro, que luego se excreta principalmente en las heces.

Para qué se utiliza EXJADE
Las transfusiones sanguíneas repetidas pueden ser necesarias en pacientes con varios tipos de anemia (por ejemplo talasemia, anemia falciforme o síndromes mielodisplásicos (SMD)). Sin embargo, las transfusiones sanguíneas repetidas pueden causar una acumulación de exceso de hierro. Esto es debido a que la sangre contiene hierro y el cuerpo no tiene una forma natural de eliminar el exceso de hierro que se obtiene con las transfusiones sanguíneas. En pacientes con síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones, también puede aparecer sobrecarga de hierro con el tiempo, principalmente debido a un aumento de la absorción del hierro procedente de la dieta en respuesta a recuentos bajos de células en la sangre. A lo largo del tiempo, el exceso de hierro puede dañar órganos importantes como el hígado y el corazón. Los medicamentos denominados *quelantes del hierro* se utilizan para eliminar el exceso de hierro y para reducir el riesgo de causar daño en los órganos.

EXJADE se utiliza para tratar la sobrecarga de hierro crónica causada por las transfusiones frecuentes de sangre en pacientes con beta-talasemia mayor, de edad igual o superior a 6 años.

EXJADE también se utiliza para tratar la sobrecarga de hierro crónica cuando el tratamiento con deferoxamina está contraindicado o no es adecuado en pacientes con beta-talasemia mayor con sobrecarga de hierro causada por transfusiones de sangre poco frecuentes, en pacientes con otros tipos de anemias, y en niños de 2 a 5 años.

EXJADE también se utiliza para tratar pacientes de edad igual o superior a 10 años que tienen sobrecarga de hierro asociada con síndromes talasémicos, pero que no son dependientes de transfusiones, cuando el tratamiento con deferoxamina está contraindicado o no es adecuado.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar EXJADE

No tome EXJADE
- si es alérgico a deferasirox o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6). Si éste es su caso**, informe a su médico antes de tomar EXJADE**. Si piensa que puede ser alérgico, consulte con su médico.
- si tiene una enfermedad del riñón moderada o grave.
-

No se recomienda EXJADE
- si se encuentra en un estadío avanzado del síndrome mielodisplásico (SMD, disminución en la producción de células de la sangre por la médula ósea) o tiene un cáncer avanzado.

Advertencias y precauciones
Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar EXJADE.
- si tiene un problema de riñón o hígado.
- si tiene un problema de corazón debido a la sobrecarga de hierro.
- si nota una disminución pronunciada de la cantidad de orina que elimina (signo de un problema del riñón).
- si desarrolla una erupción grave, o bien dificultad para respirar y mareo o hinchazón principalmente de la cara y la garganta (signos de una reacción alérgica grave, ver también la sección 4 «Posibles efectos adversos»).
- si experimenta una combinación de cualquiera de los siguientes síntomas: una erupción, enrojecimiento de la piel, ampollas en los labios, ojos o boca, descamación de la piel, fiebre alta, síntomas gripales, ganglios linfáticos inflamados (signos de una reacción grave en la piel, ver también la sección 4 «Posibles efectos adversos»).
- si nota una combinación de somnolencia, dolor de la parte superior derecha del abdomen, color amarillento o más amarillento de la piel o los ojos y color oscuro en la orina (signos de problemas del hígado).
- si nota dificultad para pensar, recordar información o resolver problemas, o está menos consciente o despierto o se siente adormilado y sin fuerzas (signos de un nivel alto de amoniaco en sangre, que pueden estar asociados con problemas de hígado o de riñón, ver también sección 4 «Posibles efectos adversos»).
- si sufre vómitos con sangre y/o heces negras.
- si sufre dolor abdominal frecuente, particularmente después de comer o tomar EXJADE.
- si sufre ardor de estómago frecuente.
- si tiene un nivel bajo de plaquetas o de glóbulos blancos en su análisis de sangre.
- si tiene visión borrosa.
- si tiene diarrea o vómitos.
- si actualmente está tomando cualquier otro medicamento quelante del hierro.

Si se encuentra en alguna de estas situaciones, informe a su médico inmediatamente.

Control de su tratamiento con EXJADE
Durante el tratamiento, se le realizarán análisis de sangre y orina de forma regular. Estos análisis van a controlar la cantidad de hierro que hay en su organismo (nivel de *ferritina* en la sangre*)* para observar cómo está funcionando el tratamiento con EXJADE. Los análisis también van a controlar el funcionamiento del riñón (nivel de creatinina en la sangre, presencia de proteína en la orina) y del hígado (nivel de transaminasas en la sangre). Su médico puede pedirle que se someta a una biopsia de riñón, si sospecha que exista daño renal significativo. También pueden hacerle pruebas de IRM (imágenes de resonancia magnética) para determinar la cantidad de hierro en su hígado. Su médico tendrá en cuenta estos análisis para decidir la dosis de EXJADE más adecuada para usted y también utilizará estas pruebas para decidir cuándo debe finalizar su tratamiento con EXJADE.

Cada año se le controlará la vista y el oído durante el tratamiento, como medida de precaución.

Otros medicamentos y EXJADE
Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto incluye en particular:

- antiácidos (medicamentos utilizados para tratar el ardor de estómago) que contengan aluminio, no se deben tomar en el mismo momento del día que EXJADE,
- ciclosporina (utilizado para prevenir el rechazo de un órgano trasplantado o para otras enfermedades como artritis reumatoide o dermatitis atópica),
- simvastatina (utilizado para disminuir el nivel de colesterol),
- algunos analgésicos o medicamentos antiinflamatorios (p.ej. aspirina, ibuprofeno, corticosteroides),
- bisfosfonatos orales (utilizados para tratar la osteoporosis),
- medicamentos anticoagulantes (utilizados para prevenir o tratar los coágulos en la sangre),
- anticonceptivos hormonales (medicamentos para el control de la natalidad),
- bepridilo, ergotamina (utilizado para problemas de corazón y para las migrañas),
- repaglinida (utilizado para tratar la diabetes),
- rifampicina (utilizado para tratar la tuberculosis),
- fenitoina, fenobarbital, carbamazepina (utilizados para tratar la epilepsia),
- ritonavir (utilizado para el tratamiento de la infección con VIH),
- paclitaxel (utilizado para el tratamiento del cáncer),
- teofilina (utilizado para tratar enfermedades respiratorias como asma),
- clozapina (utilizado para tratar trastornos psiquiátricos como esquizofrenia),
- tizanidina (utilizado como relajante muscular),
- colestiramina (utilizado para reducir los niveles de colesterol en la sangre),
- busulfan (utilizado como tratamiento previo al trasplante para destruir la médula ósea original antes del trasplante),
- midazolam (utilizado para aliviar la ansiedad y/o alteraciones del sueño).

Pueden necesitarse análisis adicionales para controlar los niveles de algunos de estos medicamentos en la sangre.

Edad Avanzada (a partir de 65 años)
EXJADE puede utilizarse por personas de más de 65 años a la misma dosis que otros adultos. Los pacientes de edad avanzada pueden sufrir más efectos adversos (especialmente diarrea) que los pacientes jóvenes. El médico debe controlar estrechamente los efectos adversos que puedan requerir un ajuste de dosis.

Niños y adolescentes
EXJADE puede utilizarse en niños y adolescentes de 2 o más años de edad que reciben transfusiones de sangre periódicas y en niños y adolescentes de 10 o más años de edad que no reciben transfusiones de sangre periódicas. A medida que el paciente crezca, el médico le ajustará la dosis.

No se recomienda EXJADE en niños menores de 2 años de edad.

Embarazo y lactancia
Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

No se recomienda el tratamiento con EXJADE durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

Si actualmente está utilizando un anticonceptivo hormonal o en parches para evitar embarazos debe de utilizar un anticonceptivo adicional o distinto (p.ej. condón), ya que EXJADE puede reducir la efectividad de los anticonceptivos hormonales.

No se recomienda la lactancia durante el tratamiento con EXJADE.

Conducción y uso de máquinas
Si se siente mareado después de tomar EXJADE, no conduzca o maneje herramientas o máquinas hasta que se sienta otra vez normal.

EXJADE contiene sodio
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por sobre; esto es, esencialmente "exento de sodio".

3. Cómo tomar EXJADE

El tratamiento con EXJADE será supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de la sobrecarga de hierro causada por las transfusiones sanguíneas.

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Cuánto EXJADE debe tomar
La dosis de EXJADE está relacionada con el peso corporal para todos los pacientes. Su médico calculará la dosis que usted necesita y le dirá cuántos sobres debe tomar al día.

- La dosis diaria normal de EXJADE granulado al inicio del tratamiento para pacientes que reciben transfusiones de sangre periódicas es de 14 mg por kilogramo de peso corporal. Su médico puede recomendarle una dosis mayor o menor dependiendo de sus necesidades individuales de tratamiento.
- La dosis diaria normal de EXJADE granulado al inicio del tratamiento para pacientes que no reciben transfusiones de sangre periódicas es de 7 mg por kilogramo de peso corporal.
- Dependiendo de cómo responda al tratamiento, más tarde, su médico podrá ajustar su tratamiento a una dosis mayor o menor.
- La dosis diaria máxima recomendada de EXJADE granulado es:
    - de 28 mg por kilogramo de peso corporal para pacientes que reciben transfusiones de sangre periódicas,
    - de 14 mg por kilogramo de peso corporal para pacientes adultos que no reciben transfusiones de sangre periódicas,
    - de 7 mg por kilo de peso corporal para niños y adolescentes que no reciben transfusiones de sangre periódicas.

En algunos países, deferasirox también puede estar disponible como comprimidos dispersables, fabricado por otros fabricantes. Si está cambiando de estos comprimidos dispersables a EXJADE granulado, la dosis que debe tomar cambiará. Su médico calculará la dosis que necesita y le informará sobre cuántos sobres debe tomar cada día.

Cuándo debe tomar EXJADE

- Tome EXJADE una vez al día, todos los días, a la misma hora.
- Tome EXJADE granulado con o sin una comida ligera

Tomar EXJADE granulado a la misma hora cada día también le ayudará a acordarse de cuándo debe tomar su medicina.

EXJADE granulado debe tomarse espolvoreando toda la dosis sobre un alimento blando, como yogur o compota de manzana (puré de manzana). Debe consumirse inmediatamente toda la dosis, sin guardar nada para más tarde.

Cuánto tiempo debe tomar EXJADE
Continúe tomando EXJADE todos los días durante el tiempo que le indique su médico. Este es un tratamiento a largo plazo, que posiblemente tenga una duración de meses o años. Su médico controlará periódicamente su situación para comprobar que el tratamiento está haciendo el efecto deseado (ver también la sección 2: «Control de su tratamiento con EXJADE»).

Si tiene dudas sobre cuánto tiempo debe tomar EXJADE, consulte con su médico.

Si toma más EXJADE del que debe
Si ha tomado demasiado EXJADE, o si otra persona toma accidentalmente su granulado, contacte con su médico o acuda a un hospital inmediatamente. Muéstre al médico el envase del granulado. Puede necesitar tratamiento médico urgente. Podría notar efectos tales como dolor abdominal, diarrea, náuseas y vómitos y problemas de riñón o de hígado, que podrían ser graves.

Si olvidó tomar EXJADE
Si ha olvidado tomar una dosis, tómela tan pronto como se acuerde en el mismo día. Tome la siguiente dosis según la pauta normal. No tome una dosis doble al día siguiente para compensar el granulado olvidado.

Si interrumpe el tratamiento con EXJADE
No interrumpa su tratamiento con EXJADE a menos que se lo indique su médico. Si deja de tomarlo, el exceso de hierro no se eliminará de su cuerpo (ver también sección anterior «Cuánto tiempo debe tomar EXJADE»).

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. La mayoría de los efectos adversos son leves o moderados y normalmente desaparecen después de pocos días o pocas semanas de tratamiento.

Algunos efectos adversos pueden ser graves y necesitan atención médica inmediata.
Estos efectos adversos son poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas) o raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1 000 personas)
- Si tiene una erupción grave**,** o dificultades al respirar y mareos o hinchazón sobretodo en la cara y la garganta (signos de una reacción alérgica grave),
- Si experimenta una combinación de cualquiera de los siguientes síntomas: erupción, enrojecimiento de la piel, ampollas en los labios, ojos o boca, descamación de la piel, fiebre alta, síntomas gripales, ganglios linfáticos inflamados (signos de una reacción grave en la piel).
- Si nota una disminución pronunciada del volumen de orina (signo de un problema en el riñón),
- Si nota una combinación de somnolencia, dolor de la parte superior derecha del abdomen, color amarillento o más amarillento de la piel o los ojos y color oscuro en la orina (signos de problemas del hígado),
- Si nota dificultad para pensar, recordar información o resolver problemas, o está menos consciente o despierto o se siente adormilado y sin fuerzas (signos de un nivel alto de amoniaco en sangre, que pueden estar asociados con problemas de hígado o de riñón y provocar un cambio en la función cerebral),
- Si sufre vómitos con sangre y/o heces negras,
- Si sufre dolor abdominal frecuente, particularmente después de comer o tomar EXJADE,
- Si sufre ardor de estómago frecuente,
- Si tiene una pérdida parcial de visión,
- Si tiene dolor intenso en la parte alta del estómago (pancreatitis),

Deje de tomar el medicamento e informe inmediatamente a su médico.

Algunos efectos adversos pueden llegar a ser graves.
Estos efectos adversos son poco frecuentes
- Si tiene visión borrosa,
- Si pierde capacidad auditiva,

informe a su médico tan pronto como sea posible.

Otros efectos adversos
Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)
- Alteraciones en las pruebas de la función del riñón.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)
- Alteraciones gastrointestinales, como náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, hinchazón, estreñimiento, mala digestión.
- Erupciones
- Dolor de cabeza
- Alteraciones en las pruebas de la función del hígado
- Picor
- Alteraciones en las pruebas en la orina (proteína en la orina)

Si sufre alguno de estos efectos de forma grave, informe a su médico.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)
- Mareo
- Fiebre
- Dolor de garganta
- Hinchazón en brazos y piernas
- Cambios en el color de la piel
- Ansiedad
- Alteración del sueño
- Cansancio

Si sufre alguno de estos efectos de forma grave, informe a su médico.

Frecuencia no conocida (no puede calcularse a partir de los datos disponibles)
- Disminución del número de células implicadas en la coagulación de la sangre (trombocitopenia), del número de glóbulos rojos (empeoramiento de la anemia), del número de glóbulos blancos (neutropenia) o del número de todos los tipos de células de la sangre (pancitopenia)
- Pérdida de pelo
- Piedras en el riñón
- Baja producción de orina
- Rotura de la pared del estómago o intestino que puede ser dolorosa y provocar nauseas
- Dolor fuerte en la parte alta del estómago (pancreatitis)

Niveles anormales de ácido en la sangre

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de EXJADE

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el sobre después de EXP y en el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- No utilice ningún envase que esté dañado o muestre signos de manipulación.
- Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de EXJADE
El principio activo es deferasirox.
- Cada sobre de EXJADE 90 mg granulado contiene 90 mg de deferasirox.
- Cada sobre de EXJADE 180 mg granulado contiene 180 mg de deferasirox.
- Cada sobre de EXJADE 360 mg granulado contiene 360 mg de deferasirox.

Los demás componentes son celulosa microcristalina; crospovidona; povidona; estearato de magnésio; sílice coloidal anhidra; poloxámero.

Aspecto de EXJADE y contenido del envase
EXJADE granulado se presenta en sobres como granulado blanco hacia blanquecino.

Cada envase contiene 30 sobres.

Posible comercialización solamente de algunas dosis.

Titular de la autorización de comercialización
Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

Responsable de la fabricación
Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes 764
08013 Barcelona
España

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien
Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България
Novartis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika
Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark
Novartis Healthcare A/S
Tlf.: +45 39 16 84 00

Lietuva
SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg
Novartis Pharma N.V
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország
Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland
Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti
SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα
Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España
Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France
Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska
Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland
Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland
Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος
Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija
SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Nederland
Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Norge
Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich
Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska
Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal
Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România
Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika
Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland
Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige
Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información
La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu/