

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL JADENU COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 180 mg

Jadenu

Quelante de hierro.

DESCRIPCIÓN Y COMPOSICIÓN

Forma farmacéutica

Comprimidos recubiertos.

Sustancia activa

Cada comprimido recubierto contiene 90 mg, 180 mg o 360 mg de deferasirox como sustancia activa.

Es posible que algunas dosis farmacéuticas no estén disponibles en todos los países.

Excipientes

Celulosa microcristalina, crospovidona, povidona (K30), estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal, poloxámero 188; material del recubrimiento: hipromelosa, dióxido de titanio (E171), **macrogol** (4000), talco, indigotina (carmín de índigo o *FD&C azul blue #2*) (E132).

INDICACIONES

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

Jadenu también está indicado para el tratamiento de la sobrecarga crónica de hierro en pacientes de por lo menos 10 años de edad que padecen síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Sobrecarga transfusional de hierro

Posología

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

Los objetivos de la terapia quelante de hierro son la eliminación de la cantidad de hierro administrado en las transfusiones y, si procede, la reducción de la carga de hierro existente.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

JADENU COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 180 mg

La decisión de eliminar el hierro acumulado se tomará caso por caso, en función de los beneficios y los riesgos clínicos previsible del tratamiento quelante.

Los comprimidos recubiertos de Jadenu constituyen una formulación que contiene una dosis adaptada de deferasirox y ofrece una mayor biodisponibilidad que la de los comprimidos dispersables de Exjade (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA). Si el paciente viene recibiendo tratamiento quelante con los comprimidos dispersables de Exjade y pasa a tomar Jadenu, la dosis de Jadenu debe ser un 30% inferior a la de Exjade, redondeada al tamaño más próximo de comprimido entero.

En la Tabla 1 se muestran las dosis correspondientes a ambas formulaciones.

Tabla 1 Comparación posológica entre los comprimidos recubiertos y los comprimidos dispersables (sobrecarga transfusional de hierro)

	Jadenu Comprimidos recubiertos	Exjade comprimidos dispersables	Transfusiones	Ferritina sérica
Dosis inicial	14 mg/kg/día	20 mg/kg/día	Tras 20 unidades (unos 100 mL de CH)	o >1000 mcg/L
Dosis inicial alternativa	21 mg/kg/día	30 mg/kg/día	> 14 mL/kg/mes de CH (aprox. > 4 unidades/mes para un adulto)	
	7 mg/kg/día	10 mg/kg/día	< 7 mL/kg/mes de CH (aprox. < 2 unidades/mes para un adulto)	
Para pacientes controlados con deferoxamina	Una tercera parte de la dosis de deferoxamina	La mitad de la dosis de deferoxamina		
Control				Mensual
Rango objetivo				500-1000 mcg/L

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL JADENU COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 180 mg

Ajuste de dosis (cada 3-6 meses)	Aumenta		> 2500 mcg/L
	3,5-7 mg/kg/día hasta 28 mg/kg/día	5-10 mg/kg/día Hasta 40 mg/kg/día	
	Disminuye		< 2500 mcg/L
	3,5-7 mg/kg/día En pacientes tratados con dosis >21 mg/kg/día	5-10 mg/kg/día En pacientes tratados con dosis > 30 mg/kg/día	
	- Cuando se alcanza el objetivo		500-1000 mcg/L
Dosis máxima	28 mg/kg/día	40 mg/kg/día	
Considerar interrupción			<500 mcg/L

Dosis inicial

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

Si el paciente recibe más de 14 ml/kg de concentrado de eritrocitos al mes (>4 unidades al mes en el caso de un adulto, aproximadamente) y si el objetivo es reducir la sobrecarga de hierro, considérese la posibilidad de administrar una dosis inicial diaria de 21 mg/kg.

Si el paciente recibe menos de 7 ml/kg de concentrado de eritrocitos al mes (<2 unidades al mes en el caso de un adulto, aproximadamente) y si el objetivo es mantener la cantidad de hierro del cuerpo, considérese la posibilidad de administrar una dosis diaria inicial de 7 mg/kg. Si el paciente ya está tratado adecuadamente con deferoxamina, se puede administrar una dosis inicial de Jadenu igual a un tercio de la dosis de deferoxamina (p. ej.: un paciente que recibe 40 mg/kg al día de deferoxamina durante 5 días a la semana, o una dosis equivalente, podría pasar a recibir una dosis diaria inicial de 14 mg/kg al día de Jadenu).

Ajuste de la dosis

Se recomienda controlar a intervalos mensuales la ferritina sérica y, si es necesario, ajustar cada 3 o 6 meses la dosis de Jadenu, según la tendencia de las cifras de ferritina sérica. Los reajustes de la dosis se pueden realizar gradualmente a razón de 3,5 mg/kg a 7 mg/kg por vez y deberán adaptarse a los objetivos terapéuticos y la respuesta de cada paciente (mantenimiento o reducción de la carga de hierro). Si no se logra un control suficiente con

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL JADENU COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 180 mg

dosis de 21 mg/kg (p. ej., si las concentraciones séricas de ferritina siguen por encima de los 2500 µg/l y no dan muestras de disminuir con el tiempo), puede plantearse la administración de hasta 28 mg/kg. Se desaconsejan las dosis mayores que 28 mg/kg, pues apenas se tiene experiencia con dosis superiores a ese valor.

Si las concentraciones séricas de ferritina han alcanzado el valor deseado (que habitualmente oscila entre los 500 µg/l y los 1000 µg/l), se planteará la reducción gradual de la dosis a razón de 3,5 mg/kg o 7 mg/kg por vez a fin de mantener las concentraciones séricas de ferritina dentro del intervalo de valores deseados. Si la concentración de ferritina sérica se mantiene por debajo de los 500 µg/l, se planteará la posibilidad de interrumpir el tratamiento. Como sucede con otros tratamientos quelantes de hierro, es posible que aumente el riesgo de toxicidad de Jadenu si se administran dosis demasiado altas a pacientes que tienen una carga de hierro baja o concentraciones séricas de ferritina levemente altas (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones

Posología

Solamente debe instituirse el tratamiento quelante cuando existan indicios de sobrecarga de hierro (concentración hepática de hierro [CHH] ≥ 5 mg de hierro por gramo [Fe/g] de peso seco [p.s.] o ferritina sérica que no baja de >800 µg/l). Si no se determina la CHH, se recomienda precaución durante el tratamiento quelante a fin de reducir al mínimo el riesgo de quelación excesiva.

Los comprimidos recubiertos de Jadenu constituyen una formulación que contiene una dosis adaptada de deferasirox y ofrece una mayor biodisponibilidad que la de los comprimidos dispersables de Exjade (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA). Si el paciente viene recibiendo tratamiento quelante con los comprimidos dispersables de Exjade y pasa a tomar Jadenu, la dosis de Jadenu debe ser un 30% inferior a la de Exjade, redondeada al tamaño más próximo de comprimido entero.

En la Tabla 2 se muestran las dosis correspondientes a ambas formulaciones.

Tabla 2 Comparación posológica entre los comprimidos recubiertos y los comprimidos dispersables (talasemia no dependiente de transfusiones)

	Jadenu Comprimidos recubiertos	Exjade comprimidos dispersables	Concentración de hierro en hígado (CHH)*	Ferritina sérica
Dosis inicial	7 mg/kg/día	10 mg/kg/día	≥ 5 mg Fe/g p.s.	o >800 mcg/L
Control				Mensual
Ajuste de dosis (cada 3-6 meses)		Aumenta	≥ 7 mg Fe/g p.s.	o > 2000 mcg/L

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL JADENU COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 180 mg

	3,5–7 mg/kg/día	5-10 mg/kg/día		
	Disminuye		<7 mg Fe/g p.s.	≤ 2000 mcg/L
	3,5-7 mg/kg/día	5-10 mg/kg/día		
Dosis máxima	14 mg/kg/día	20 mg/kg/día		
	7 mg/kg/día	10 mg/kg/día		
	Para adultos Para pacientes pediátricos		No evaluado y	≤2000 mcg/L
Interrupción			<3 mg Fe/g p.s.	o <300 mcg/L
Retratamiento	No recomendado			

*CHH es el método preferido para la determinación de hierro

Dosis inicial

La dosis diaria inicial recomendada de Jadenu es de 7 mg/kg de peso corporal.

Ajuste de la dosis

Se recomienda vigilar la ferritina sérica una vez por mes. Cada 3 o 6 meses durante el tratamiento hay que considerar la posibilidad de aumentar la dosis a razón de 3,5 mg/kg a 7 mg/kg cada vez si la CHH es ≥ 7 mg Fe/g p.s., o la ferritina sérica no baja de >2000 $\mu\text{g/l}$ y no tiende a disminuir, siempre que el paciente tolere bien el medicamento. Se desaconsejan las dosis mayores que 14 mg/kg, pues no se tiene experiencia con dichas dosis en los pacientes con síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones.

Si no se ha determinado la CHH del paciente y la ferritina sérica es ≤ 2000 $\mu\text{g/l}$, la dosis no debe sobrepasar los 7 mg/kg.

Si se ha aumentado la dosis a >7 mg/kg, se recomienda reducirla a 7 mg/kg o menos cuando la CHH se reduzca a <7 mg Fe/g p.s. o la ferritina sérica baje a ≤ 2000 $\mu\text{g/l}$.

El tratamiento debe interrumpirse una vez que se haya logrado una concentración corporal de hierro satisfactoria (CHH <3 mg Fe/g p.s. o ferritina sérica <300 $\mu\text{g/l}$), y reanudarse cuando la vigilancia clínica indique la presencia de una sobrecarga crónica de hierro.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JADENU COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 180 mg**

Sobrecarga transfusional de hierro y síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones**Poblaciones especiales****Pacientes con disfunción renal**

El tratamiento con Jadenu se administrará con cautela a los pacientes cuyas concentraciones séricas de creatinina sobrepasen el límite superior del intervalo normal de valores para su edad. Deben extremarse las precauciones en caso de depuración de creatinina entre 40 ml/min y <60 ml/min, sobre todo ante la presencia de otros factores de riesgo que puedan afectar a la función renal, como la polimedicación, la deshidratación o las infecciones agudas. Las recomendaciones posológicas iniciales para los pacientes con disfunción renal son las mismas que las descritas anteriormente. Se controlará todos los meses la concentración de creatinina sérica de todos los pacientes y, en caso necesario, se puede reducir la dosis diaria en 7 mg/kg (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Pacientes con disfunción hepática

Se ha estudiado el deferasirox en un ensayo clínico con pacientes con disfunción hepática. En los pacientes con disfunción hepática moderada (clase B de Child-Pugh), la dosis inicial debe reducirse en un 50%. Jadenu no debe administrarse a pacientes con disfunción hepática grave (clase C de Child-Pugh) (véanse los apartados ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y FARMACOLOGÍA CLÍNICA). Se debe vigilar la función hepática de todos los pacientes antes de instaurar el tratamiento, cada dos semanas durante el primer mes y posteriormente con periodicidad mensual (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JADENU COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 180 mg**

Pacientes pediátricos**Sobrecarga férrica transfusional:**

Las recomendaciones posológicas para los adultos son asimismo válidas para los pacientes pediátricos. A la hora de calcular la dosis es necesario tener en cuenta la evolución del peso de los pacientes pediátricos.

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

Síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones:

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

Niños desde el nacimiento hasta los 23 meses de edad:

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

Pacientes geriátricos

Las recomendaciones posológicas para los pacientes geriátricos son idénticas a las descritas anteriormente. En los ensayos clínicos, los ancianos presentaron una mayor frecuencia de reacciones adversas que los pacientes más jóvenes, por lo que es necesaria la observación atenta en caso de que se produzcan reacciones adversas que requieran un ajuste de la dosis.

Modo de administración

Los comprimidos recubiertos deben ingerirse enteros con un poco de agua. También se pueden triturar y administrar espolvoreando la dosis completa sobre un alimento blando, por ejemplo un yogur o compota de manzana (puré de manzana) si el paciente no es capaz de ingerirlos enteros. La dosis debe ingerirse de inmediato y por completo; no debe conservarse para tomarla más tarde.

Jadenu debe tomarse una vez al día, de preferencia a la misma hora todos los días, y puede tomarse con el estómago vacío o con una comida ligera (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

CONTRAINDICACIONES

Depuración de creatinina < 40 ml/min o creatinina sérica más del doble (> 2) del límite superior del intervalo normal de valores apropiados para la edad.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JADENU COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 180 mg**

Síndromes mielodisplásicos de riesgo elevado y otras neoplasias malignas hemáticas y no hemáticas cuyo rápido avance limite el beneficio del tratamiento quelante.

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

La decisión de eliminar el hierro acumulado se tomará caso por caso, en función de los beneficios y riesgos clínicos previstos del tratamiento quelante (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Se ha de tener cautela en el tratamiento de los pacientes ancianos debido a la mayor frecuencia de reacciones adversas.

Disfunción renal

En los pacientes tratados con deferasirox se han observado elevaciones no progresivas de la creatinina sérica, en general dentro del intervalo normal de valores. Se han descrito casos de insuficiencia renal aguda durante el uso comercial de deferasirox (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Ha habido casos inusuales de insuficiencia renal aguda que requirió diálisis.

Se recomienda la determinación por duplicado de la creatinina sérica o la depuración de creatinina antes de iniciar el tratamiento, así como su vigilancia mensual durante el mismo.

Los pacientes con nefropatías preexistentes o los que reciben medicamentos potencialmente depresores de la función renal pueden ser más propensos a padecer complicaciones, por lo que se recomienda la determinación semanal de la creatinina sérica o la depuración de creatinina durante el primer mes después del inicio o de la modificación de la terapia y luego una vez por mes. Se aconseja especial precaución ante una depuración de creatinina entre 40 ml/min y <60 ml/min, sobre todo si hay otros factores de riesgo que puedan afectar a la función renal, como la polimedicación, la deshidratación o las infecciones agudas.

Se han comunicado tubulopatías renales en pacientes tratados con deferasirox. La mayoría de dichos pacientes eran niños o adolescentes con betatalasemia y concentraciones séricas de ferritina <1500 µg/l.

Se deben hacer análisis mensuales de proteinuria.

Se ha de procurar que los pacientes que sufren diarrea o vómitos estén bien hidratados.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL JADENU COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 180 mg

Sobrecarga férrica transfusional:

En el caso de los pacientes adultos, **si la creatinina sérica se incrementa en un 33% o más con respecto a los valores previos al tratamiento, repita la medición dentro de una semana, y si aún se encuentran elevados en un 33% o más, reduzca la dosis en 7 mg/kg** (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN). En el caso de los pacientes pediátricos, se puede reducir la dosis en 7 mg/kg si las concentraciones de creatinina sérica **se incrementa en un 33% o más con respecto a los valores previos al tratamiento y sobrepasan el límite superior normal para la edad en dos controles sucesivos.**

Si se observa un incremento progresivo de la creatinina sérica mayor ~~que~~ **a 2 veces** el límite superior de lo normal **o si el clearance de creatinina es menor a 40 mL/min**, se interrumpirá el tratamiento con Jadenu. El tratamiento con Jadenu puede reanudarse según las circunstancias clínicas de cada paciente.

Síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones:

En adultos **si la creatinina sérica se incrementa en un 33% o más con respecto a los valores previos al tratamiento, repita la medición dentro de una semana, y si aún se encuentran elevados en un 33% o más, interrumpa el tratamiento si la dosis es de 3,5 mg/kg, o reduzca la dosis en un 50% si la dosis es de 7 o 14 mg/kg. En el caso de pacientes pediátricos, reduzca la dosis en 3,5 mg/kg si la creatinina sérica se incrementa en un 33% o más con respecto a los valores previos al tratamiento y sobrepasan el límite superior normal para la edad.**

Disfunción hepática

No se recomienda el tratamiento con Jadenu de los pacientes con disfunción hepática grave (clase C de Child-Pugh) (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN Y FARMACOLOGÍA CLÍNICA). Solamente se ha instaurado el tratamiento con deferasirox en pacientes cuyas concentraciones iniciales de transaminasas hepáticas eran hasta 5 veces mayores que el límite superior del intervalo normal de valores. Tales concentraciones de transaminasas no modifican la farmacocinética del deferasirox. El deferasirox se elimina principalmente por glucuronidación y se metaboliza en grado mínimo (en torno al 8%) a través del sistema oxidativo del citocromo P450 (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

En los ensayos clínicos se han observado casos infrecuentes (0,3%) de elevaciones de las transaminasas más de 10 veces por encima del límite superior del intervalo normal de valores, indicativas de hepatitis. Ha habido comunicaciones de insuficiencia hepática en pacientes tratados con deferasirox desde la comercialización de este medicamento. La mayoría de las notificaciones de insuficiencia hepática corresponden a pacientes con enfermedades concomitantes graves, como cirrosis hepática o insuficiencia multiorgánica; algunos de esos casos tuvieron un desenlace mortal (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Se recomienda supervisar las transaminasas séricas, la bilirrubina y la fosfatasa alcalina antes de iniciar el tratamiento, cada dos semanas durante el primer mes y posteriormente con periodicidad mensual. Si se observa un incremento persistente y

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL JADENU COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 180 mg

progresivo de las transaminasas séricas no atribuible a otras causas, se debe interrumpir el tratamiento con Jadenu. Una vez que se haya esclarecido la causa de las anomalías en las pruebas de la función hepática o que se hayan normalizado las cifras, puede plantearse reanudar con cautela el tratamiento con Jadenu a una dosis inferior, seguido por un aumento gradual de la dosis.

Trastornos sanguíneos

Desde la comercialización del medicamento se han recibido comunicaciones (tanto espontáneas como procedentes de ensayos clínicos) de citopenias en pacientes tratados con deferasirox. La mayoría de los pacientes padecían trastornos hemáticos preexistentes que a menudo se asocian a una insuficiencia medular (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Se desconoce la relación entre estos episodios y el tratamiento con deferasirox. De conformidad con el tratamiento clínico habitual de tales trastornos hemáticos, deben realizarse hemogramas periódicos. Se planteará la suspensión del tratamiento con Jadenu si el paciente presenta citopenias de filiación incierta; en cuanto se determine la causa de la citopenia, se puede considerar la posibilidad de reanudarlo.

Trastornos digestivos

Puede producirse irritación gastrointestinal durante el tratamiento con Jadenu. Se han descrito casos de úlceras y hemorragias gastroduodenales en pacientes que recibían deferasirox, entre ellos niños y adolescentes. Ha habido informes esporádicos de hemorragias digestivas mortales, especialmente en ancianos con neoplasias hemáticas avanzadas o trombocitopenia. Se han observado úlceras múltiples en algunos pacientes (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Los médicos y los pacientes deben permanecer atentos a los signos y síntomas de ulceración y de hemorragia digestiva durante el tratamiento con Jadenu, ya que debe emprenderse rápidamente un estudio y un tratamiento específico cuando se sospeche de un efecto adverso digestivo de carácter grave. Se han descrito úlceras complicadas con perforación del tubo digestivo (algunas con desenlace mortal).

Se recomienda precaución si además de Jadenu el paciente toma medicamentos ulcerógenos —como los AINE, los corticoesteroides o los bisfosfonatos orales— o anticoagulantes (véase el apartado INTERACCIONES) y si tiene cifras de plaquetas $<50 \times 10^9/l$.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han dado casos esporádicos de reacciones graves de hipersensibilidad (como anafilaxia y angioedema) en pacientes tratados con deferasirox, casi siempre durante el primer mes de tratamiento (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Ante una reacción de carácter grave, se interrumpirá la administración de Jadenu y se acometerán las intervenciones médicas apropiadas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL JADENU COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 180 mg

Trastornos cutáneos

Durante la comercialización del deferasirox se han descrito casos de síndrome de Stevens-Johnson. Ante un presunto caso de dicho síndrome, se debe suspender de forma inmediata y definitiva el tratamiento con Jadenu.

Durante el tratamiento con Jadenu se han descrito casos inusuales de eritema multiforme.

También es posible que aparezcan exantemas. Si los exantemas son de intensidad leve o moderada, se podrá continuar con el tratamiento sin ajustar la dosis de Jadenu, ya que suelen desaparecer de forma espontánea. Si los exantemas son más graves y obligan a interrumpir el tratamiento, se puede reanudar la administración de Jadenu después de que haya remitido, pero a una dosis inferior, para luego aumentarla de forma gradual.

Visión y audición

Se han comunicado trastornos auditivos (hipoacusia) y oculares (opacidad del cristalino) en los tratamientos con deferasirox (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Se recomienda realizar pruebas auditivas y oftalmológicas (incluida la oftalmoscopia) antes del inicio del tratamiento con Jadenu y, luego, a intervalos periódicos (cada 12 meses). Si se observan anomalías, puede ser necesario reducir la dosis o suspender la administración.

Otras consideraciones

Como sucede con otros tratamientos quelantes de hierro, es posible que aumente el riesgo de toxicidad de Jadenu si se administran dosis desmesuradamente altas a pacientes que tienen una carga de hierro baja o concentraciones séricas de ferritina ligeramente altas.

El deferasirox no se ha asociado a un retraso del crecimiento de los niños que fueron objeto de un seguimiento de hasta 5 años de duración en los ensayos clínicos realizados con la formulación de comprimidos dispersables. De todos modos, como medida de precaución general, se puede vigilar a intervalos periódicos (cada 12 meses) el peso corporal y el aumento de estatura de los pacientes pediátricos.

Jadenu no debe administrarse asociado a otros quelantes de hierro, ya que no se ha confirmado la inocuidad de dichas asociaciones.

Conducción y uso de máquinas

No se han estudiado los efectos de Jadenu sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Los pacientes que sufran mareos (efecto adverso infrecuente) deben tener prudencia cuando conduzcan o manejen máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil toxicológico

En los ensayos clínicos realizados con adultos y pacientes pediátricos con sobrecarga transfusional de hierro, las reacciones más frecuentes durante el tratamiento crónico con la

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JADENU COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 180 mg**

formulación en comprimidos dispersables de deferasirox fueron los trastornos digestivos, descritos en alrededor del 26% de los pacientes (principalmente náuseas, vómitos, diarrea o dolor abdominal), y el exantema cutáneo, descrito en cerca del 7% de los pacientes. Estas reacciones dependen de la dosis, en su mayoría tienen carácter leve o moderado, suelen ser pasajeras y casi todas desaparecen, incluso si prosigue el tratamiento. Alrededor del 36% de los pacientes presentan incrementos leves y no progresivos de la creatinina sérica, la mayoría de las veces dentro del intervalo normal de valores. Dichos incrementos dependen de la dosis, suelen resolverse espontáneamente y en ocasiones se corrigen reduciendo la dosis (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

En los ensayos clínicos de la formulación en comprimidos dispersables de deferasirox realizados en pacientes con sobrecarga transfusional de hierro, cerca del 2% de los pacientes presentaron elevaciones de las transaminasas hepáticas. Dichas elevaciones no dependían de la dosis, y la mayoría de los pacientes ya presentaba elevaciones de estas cifras antes de recibir deferasirox. No fueron frecuentes (0,3%) los casos de elevación de las transaminasas más de 10 veces por encima del límite superior de la normalidad, indicativa de hepatitis. Ha habido comunicaciones de insuficiencia hepática de pacientes tratados con deferasirox desde la comercialización de este medicamento; la mayoría correspondían a pacientes que padecían enfermedades concomitantes graves, como cirrosis hepática o insuficiencia multiorgánica; algunos de esos casos tuvieron un desenlace mortal.

En un estudio aleatorizado, con doble enmascaramiento y comparativo con placebo, de un año de duración, de la formulación en comprimidos dispersables de deferasirox, efectuado en pacientes aquejados de síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones y sobrecarga de hierro, los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento que resultaron más frecuentes en el grupo de tratamiento con 10 mg/kg de deferasirox al día (formulación en comprimidos dispersables) fueron la diarrea (9,1%), el exantema (9,1%) y las náuseas (7,3%). Se registraron anomalías en las cifras de creatinina sérica y de depuración de creatinina en el 5,5% y el 1,8% de los pacientes que recibieron 10 mg/kg al día de deferasirox, respectivamente. Se comunicaron elevaciones de las transaminasas hepáticas de más del doble del valor inicial y de un quintuplo del límite superior de normalidad en el 1,8% de los pacientes tratados con 10 mg/kg al día (formulación en comprimidos dispersables).

Al igual que sucede con otros quelantes de hierro, con el deferasirox ocasionalmente se ha observado opacidad del cristalino (principio de cataratas) y una menor audición de las frecuencias altas (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

En la Figura 3 se enumeran las reacciones adversas notificadas después del tratamiento con los comprimidos dispersables de deferasirox en los estudios clínicos. Se han ordenado aplicando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$). En cada grupo de frecuencia las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JADENU COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 180 mg**

Resumen tabulado de las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos

Tabla 3 Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos

Trastornos psiquiátricos	
Infrecuentes:	Ansiedad, trastornos del sueño
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes:	Cefalea
Infrecuentes:	Mareos
Trastornos oculares	
Infrecuentes:	Principio de cataratas, maculopatía
Raros:	Neuritis óptica
Trastornos del oído y del laberinto	
Infrecuentes:	Pérdida de audición
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	
Infrecuentes:	Dolor laringofaríngeo
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes:	Diarrea, estreñimiento, vómitos, náuseas, dolor abdominal, distensión abdominal, dispepsia
Infrecuentes:	Hemorragia gastrointestinal, úlcera gástrica (incluidas las úlceras múltiples), úlcera duodenal, gastritis
Raros:	Esofagitis
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes:	Elevación de transaminasas
Infrecuentes:	Hepatitis, colestasis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes:	Exantema, prurito
Infrecuentes:	Trastorno de la pigmentación
Raros:	Eritema multiforme
Trastornos renales y urinarios	
Muy frecuentes:	Aumento de creatinina en sangre
Frecuentes:	Proteinuria
Infrecuentes:	Tubulopatía renal (síndrome de Fanconi)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	
Infrecuentes:	Pirexia, edema, fatiga

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

JADENU COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 180 mg

Lista de las reacciones adversas comunicadas espontáneamente desde la comercialización

Las reacciones adversas enumeradas en la Tabla 4 han sido comunicadas de forma voluntaria y no siempre es posible establecer de forma fehaciente su frecuencia o su relación causal con la exposición al fármaco.

Tabla 4 Reacciones adversas (de frecuencia desconocida) procedentes de comunicaciones espontáneas

<p>Trastornos del sistema inmunitario Reacciones de hipersensibilidad (como anafilaxia y angioedema)</p> <p>Trastornos gastrointestinales Perforación gastrointestinal</p> <p>Trastornos hepatobiliares Insuficiencia hepática</p> <p>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Síndrome de Stevens-Johnson, vasculitis leucocitoclástica, urticaria, alopecia</p> <p>Trastornos renales y urinarios Necrosis tubular renal, insuficiencia renal aguda (principalmente aumentos de creatinina sérica $\geq 2 \times$ límite superior del intervalo normal de valores que, por lo general, remitieron tras la interrupción del tratamiento), nefritis tubulointersticial</p>

Se han recibido comunicaciones (tanto espontáneas como procedentes de ensayos clínicos) de citopenias, como neutrocitopenia, trombocitopenia y anemia agravada, en pacientes tratados con deferasirox desde la comercialización del medicamento. La mayoría de esos pacientes padecían trastornos hemáticos preexistentes que suelen asociarse a insuficiencia medular (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). Se desconoce la relación entre estos episodios y el tratamiento con deferasirox.

Población pediátrica

Se han comunicado tubulopatías renales en pacientes tratados con deferasirox. La mayoría de dichos pacientes eran niños o adolescentes con betatalasemia y concentraciones séricas de ferritina $< 1500 \mu\text{g/l}$.

INTERACCIONES

Sustancias que pueden disminuir la exposición general a Jadenu

En un estudio con voluntarios sanos, la coadministración de deferasirox (dosis únicas de 30 mg/kg, formulación en comprimidos dispersables) y de rifampicina, inductor potente de la UDP-glucuronosiltransferasa o UGT (dosis repetidas de 600 mg al día), redujo la exposición al deferasirox en un 44% (IC del 90%: 37% a 51%). Por consiguiente, la coadministración de Jadenu con inductores potentes de la UGT (p. ej.: rifampicina, fenitoína, fenobarbital, ritonavir) puede menoscabar la eficacia de Jadenu. Cuando se

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL JADENU COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 180 mg

coadministre Jadenu con un inductor potente de la UGT, se debe pensar en aumentar la dosis de Jadenu según la respuesta clínica a la terapia.

Interacción con los alimentos

La $C_{m\acute{a}x}$ de deferasirox en comprimidos recubiertos aumentó moderadamente (en un 29%) cuando el medicamento se tomó con una comida hiperlipídica. Jadenu se puede tomar en ayunas o con una comida ligera (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Interacción con el midazolam y otras sustancias metabolizadas por el CYP3A4

En un estudio con voluntarios sanos, la coadministración de deferasirox (en comprimidos dispersables) y midazolam (sustrato del CYP3A4) redujo la exposición al midazolam en un 17% (IC del 90%: 8% a 26%), efecto que puede ser más pronunciado en la práctica clínica. En consecuencia, dada la posible disminución de la eficacia, debe tenerse precaución cuando el deferasirox se administre con sustancias metabolizadas por el CYP3A4 (p. ej., la ciclosporina, la simvastatina y los anticonceptivos hormonales).

Interacción con la repaglinida y otras sustancias metabolizadas por el CYP2C8

En un estudio con voluntarios sanos, la coadministración de deferasirox (dosis repetidas de 30 mg/kg al día, formulación en comprimidos dispersables) y repaglinida (sustrato del CYP2C8, en dosis únicas de 0,5 mg), aumentó el AUC de la repaglinida en un 131% (IC del 90%: 103% al 164%) y la $C_{m\acute{a}x}$, en un 62% (IC del 90%: 42% al 84%). Cuando se coadministre deferasirox y repaglinida, se debe vigilar cuidadosamente la glucemia. No se descarta que puedan producirse interacciones entre el deferasirox y otros sustratos del CYP2C8, como el paclitaxel.

Interacción con la teofilina y otras sustancias metabolizadas por el CYP1A2

En un estudio con voluntarios sanos, la coadministración de deferasirox (dosis repetidas de 30 mg/kg al día, formulación en comprimidos dispersables) y teofilina (sustrato del CYP1A2, en dosis únicas de 120 mg), aumentó el AUC de la teofilina en un 84% (IC del 90%: 73% a 95%). La $C_{m\acute{a}x}$ tras dosis únicas no varió, pero cabe esperar que aumente la $C_{m\acute{a}x}$ de la teofilina con la administración crónica. Cuando se coadministre deferasirox y teofilina, se debe considerar la posibilidad de supervisar la concentración y quizás de reducir la dosis de teofilina. Pueden producirse interacciones entre el deferasirox y otros sustratos del CYP1A2.

Información adicional

No se han observado interacciones entre el deferasirox y la digoxina en los voluntarios sanos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL JADENU COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 180 mg

No se ha estudiado formalmente la coadministración de deferasirox con vitamina C. La vitamina C, en dosis de hasta 200 mg diarios, no se ha asociado a efectos adversos.

Interacciones previstas por las que no se recomienda la coadministración

No se ha estudiado formalmente la coadministración de deferasirox con antiácidos que contienen aluminio. Aunque el deferasirox tenga una menor afinidad por el aluminio que por el hierro, los comprimidos de deferasirox no deben tomarse con preparados antiácidos que contengan aluminio.

La coadministración de deferasirox con fármacos de conocido potencial ulcerógeno — como los AINE, los corticoesteroides y los bisfosfonatos orales— y con anticoagulantes puede aumentar el riesgo de irritación gastrointestinal (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

MUJERES CON POSIBILIDAD DE QUEDAR EMBARAZADAS, EMBARAZO, LACTANCIA Y FECUNDIDAD

Mujeres con posibilidad de quedar embarazadas

Los estudios con animales revelan que el deferasirox no es teratógeno para las ratas ni los conejos, pero causó una mayor frecuencia de anomalías óseas y de crías mortinatas en las ratas que recibieron dosis elevadas, que resultaron ser extremadamente tóxicas para la progenitora sin sobrecarga de hierro. El deferasirox no produjo otros efectos sobre la fecundidad ni la reproducción (véase el apartado DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA). Se desconoce el riesgo para el ser humano.

Se debe tener cautela a la hora de administrar deferasirox asociado con anticonceptivos hormonales que se metabolizan a través del CYP3A4, ya que puede verse reducida la eficacia de los anticonceptivos (véase el apartado INTERACCIONES).

Fecundidad

El deferasirox no afectó a la fecundidad ni a la reproducción en los estudios con ratas, ni siquiera cuando se administraron dosis tóxicas (véase el apartado DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA).

Embarazo

No se dispone de datos clínicos sobre embarazos expuestos al deferasirox. Los estudios en animales han revelado cierta toxicidad para la función reproductora cuando se administraron dosis tóxicas para la progenitora (véase el apartado DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA). Se desconoce el riesgo para el ser humano.

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL JADENU COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 180 mg

Lactancia

Los estudios con animales revelan que el deferasirox pasa rápidamente y en gran cantidad a la leche materna. No se han apreciado efectos en las crías cuando se administraron dosis que no fueron tóxicas para las progenitoras. Se ignora si el deferasirox pasa a la leche humana, pero en todo caso se desaconseja la lactancia durante la administración de Jadenu.

SOBREDOSIS

Se han descrito casos de sobredosis (consumo de dosis 2 a 3 veces mayores que la recetada durante varias semanas). Uno de ellos tuvo por desenlace una hepatitis subclínica que se resolvió sin secuelas duraderas tras suspenderse la administración. Los pacientes talasémicos con sobrecarga de hierro han tolerado bien las dosis únicas de 80 mg/kg en comprimidos dispersables (que equivalen a una dosis de 56 mg/kg de la formulación de Jadenu), con apenas náuseas y diarreas leves. Los voluntarios sanos también han tolerado bien las dosis únicas de hasta 40 mg/kg de la formulación en comprimidos dispersables de deferasirox (que equivalen a una dosis de 28 mg/kg de la formulación de Jadenu).

Las náuseas, los vómitos, las cefaleas y las diarreas pueden ser signos de intoxicación aguda. La sobredosis puede neutralizarse mediante la inducción del vómito, el lavado gástrico o el tratamiento sintomático.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Modo de acción

El deferasirox es un quelante oralmente activo con gran selectividad por el hierro (III). Se trata de un ligando tridentado que se fija con gran afinidad al hierro, en proporción 2:1. El deferasirox facilita la eliminación de hierro, principalmente por vía fecal. Tiene poca afinidad por el cinc y el cobre y no produce concentraciones séricas constantemente reducidas de dichos metales.

Farmacodinamia

En un estudio del balance metabólico de hierro efectuado en talasémicos adultos con sobrecarga de hierro, el deferasirox, en dosis diarias de 10 mg/kg, 20 mg/kg y 40 mg/kg (formulación en comprimidos dispersables), indujo una excreción neta media de 0,119 mg, 0,329 mg y 0,445 mg de hierro por kilogramo de peso corporal al día, respectivamente.

Se ha estudiado el deferasirox en pacientes adultos y pediátricos (mayores de 2 años) con sobrecarga crónica de hierro debida a transfusiones sanguíneas por betatalasemia, anemia drepanocítica y otras anemias congénitas y adquiridas (síndromes mielodisplásicos, síndrome de Diamond-Blackfan, anemia aplásica y otras anemias muy raras).

El tratamiento diario con los comprimidos dispersables de deferasirox en dosis de 20 mg/kg y 30 mg/kg durante un año en pacientes betatalasémicos adultos y pediátricos que recibían

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JADENU COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 180 mg**

transfusiones frecuentes dio lugar a reducciones de los indicadores del hierro corporal total; la concentración hepática de hierro disminuyó $-0,4$ mg y $-8,9$ mg de Fe/g de hígado (peso seco de la biopsia), en promedio, respectivamente, y la ferritina sérica se redujo -36 $\mu\text{g/l}$ y -926 $\mu\text{g/l}$, en promedio, respectivamente. Con esas mismas dosis, el cociente entre la eliminación y la absorción de hierro fue igual a 1,02 (indicador de un balance neto de hierro) y 1,67 (indicador de una eliminación neta de hierro), respectivamente. El deferasirox indujo respuestas similares en pacientes con sobrecarga de hierro afectados por otras anemias. Las dosis diarias de 10 mg/kg (formulación en comprimidos dispersables) administradas durante un año pueden mantener las concentraciones de hierro hepático y de ferritina sérica e inducir un balance neto de hierro en los pacientes que reciben transfusiones infrecuentes o exanguinotransfusiones (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN). Las cifras de ferritina sérica, determinadas en los controles mensuales, reflejan la evolución de la concentración hepática de hierro, lo cual indica que las tendencias de dichas cifras pueden servir para vigilar la respuesta al tratamiento.

En los pacientes con siderosis cardíaca ($T2^* < 20$ ms en la RMN), el tratamiento con deferasirox elimina el hierro cardíaco, a juzgar por las mejoras progresivas de los valores en $T2^*$ registrados a lo largo de 3 años de observación. En los pacientes sin siderosis cardíaca, el deferasirox previno el depósito clínicamente importante de hierro cardíaco (mantenimiento del $T2^*$ en un valor > 20 ms) a lo largo de un año de observación, pese a la exposición significativa a transfusiones frecuentes.

En los pacientes con síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones y con sobrecarga de hierro, el tratamiento con dosis de 10 mg/kg de deferasirox al día (comprimidos dispersables) durante un año produjo una reducción de la concentración hepática media de hierro con respecto al inicio de $-3,80$ mg Fe/g p.s., mientras que en los pacientes que recibieron el placebo se observó un aumento de 0,38 mg Fe/g p.s. Además, el tratamiento con una dosis de deferasirox de 10 mg/kg al día durante un año produjo una reducción de la concentración sérica media de ferritina con respecto al inicio de $-222,0$ $\mu\text{g/l}$, mientras que en los pacientes que recibieron el placebo se observó un aumento de 114,5 $\mu\text{g/l}$.

Farmacocinética

Los comprimidos recubiertos de Jadenu constituyen una formulación que contiene una dosis adaptada de deferasirox y ofrece una mayor biodisponibilidad que la de los comprimidos dispersables de Exjade. Después de adaptar la dosis, la formulación en comprimidos recubiertos (de 360 mg) fue equivalente a los comprimidos dispersables de Exjade (de 500 mg) con respecto al área media bajo la curva de concentración y tiempo (AUC) en condiciones de ayuno. La $C_{\text{máx}}$ es un 30% mayor (IC del 90%: 20,3%-40,0%); no obstante, un análisis de la exposición y la respuesta clínica no revela que dicha diferencia tenga efectos clínicamente importantes.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL JADENU COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 180 mg

Absorción

El deferasirox (formulación en comprimidos dispersables) alcanza su concentración plasmática máxima entre 1,5 y 4 horas (mediana de $t_{m\acute{a}x}$) después de la administración oral del medicamento. La biodisponibilidad absoluta (AUC) de deferasirox (formulación en comprimidos dispersables) es del 70% en comparación con una dosis intravenosa. No se ha determinado la biodisponibilidad absoluta de la formulación en comprimidos recubiertos. La biodisponibilidad de deferasirox en los comprimidos recubiertos de Jadenu es un 36% mayor que la de los comprimidos dispersables de Exjade.

Un estudio de los efectos de los alimentos, en el que se administraron comprimidos recubiertos a voluntarios sanos en ayunas o con una comida hipolipídica (contenido graso <10% de calorías) o hiperlipídica (contenido graso >50% de calorías), indica que el AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ son levemente menores con una comida hipolipídica (un 11% y un 16% menores, respectivamente). Los alimentos grasos incrementan el AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ (en un 18% y un 29%, respectivamente). Los aumentos de la $C_{m\acute{a}x}$ debidos al cambio de formulación y a la ingestión de una comida hiperlipídica pueden llegar a ser aditivos y, por lo tanto, se recomienda tomar Jadenu con el estómago vacío o, a lo sumo, con una comida ligera.

Distribución

El deferasirox se fija a las proteínas plasmáticas en elevado porcentaje (el 99%), casi de forma exclusiva a la albúmina, y tiene un volumen de distribución pequeño, de unos 14 litros en los adultos.

Biotransformación

El deferasirox se metaboliza principalmente por glucuronidación y luego se elimina en la bilis. Probablemente se produce una desconjugación de los glucuronidatos en el intestino, seguida por una reabsorción (reciclado enterohepático). La enzima responsable de la glucuronidación de deferasirox es la UGT1A1 y, en menor medida, la UGT1A3. En los seres humanos, el metabolismo (oxidativo) del deferasirox, catalizado por el CYP450, es menos relevante (en torno al 8%). La hidroxycarbamida no inhibe el metabolismo del deferasirox *in vitro*. El deferasirox es objeto de reciclado enterohepático. En un estudio con voluntarios sanos, la administración de colestiramina tras una sola dosis de deferasirox redujo la exposición (AUC) al deferasirox en un 45%.

Eliminación

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL JADENU COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 180 mg

Linealidad o no linealidad

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

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

La exposición general al deferasirox en los adolescentes (de entre 12 y 17 años de edad) y los niños (de entre 2 y 12 años de edad) es inferior a la de los adultos tras la administración de dosis únicas o repetidas. En los menores de 6 años la exposición es un 50% inferior a la de los adultos. No cabe esperar ninguna consecuencia clínica de ello, pues la dosis se ajusta en función de la respuesta del paciente.

Sexo

La depuración aparente del deferasirox en las mujeres es moderadamente inferior a la de los varones (un 17,5% inferior). No cabe esperar ninguna consecuencia clínica de ello, pues la dosis se ajusta en función de la respuesta del paciente.

Pacientes geriátricos

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

Disfunción renal o hepática

No se ha estudiado la farmacocinética del deferasirox en los pacientes con disfunción renal.

El AUC media del deferasirox de 6 sujetos con disfunción hepática leve (clase A de Child-Pugh) fue un 16% mayor que la de 6 sujetos con función hepática normal, en tanto que el AUC media del deferasirox de 6 sujetos con disfunción hepática moderada (clase B de Child-Pugh) fue un 76% mayor que la de 6 sujetos con función hepática normal. La $C_{\text{máx}}$ media de deferasirox en sujetos con disfunción hepática leve o moderada fue un 22% mayor que la de los sujetos con función hepática normal. El efecto de la disfunción hepática grave (clase C de Child-Pugh) solamente se evaluó en un sujeto (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). La farmacocinética del deferasirox no se ve alterada por hipertransaminasemias hasta 5 veces mayores que el límite superior del intervalo normal de valores.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Se han realizado estudios clínicos de la eficacia de los comprimidos dispersables de deferasirox. Uno de ellos fue un estudio aleatorizado de fase III, sin enmascaramiento, en el que se compararon los comprimidos dispersables de deferasirox con Desferal (deferroxamina) en pacientes con betatalasemia y hemosiderosis transfusional. Se distribuyó

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JADENU COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 180 mg**

a los pacientes (≥ 2 años de edad) de forma aleatoria y equiproporcional (1:1) en dos grupos para recibir deferasirox por vía oral en dosis iniciales de 5, 10, 20 o 30 mg/kg una vez al día, o bien deferoxamina por vía subcutánea en dosis iniciales de 20 a 60 mg/kg durante un mínimo de 5 días por semana, según la concentración hepática de hierro (CHH) al inicio (2 a 3, >3 a 7, >7 a 14 y >14 mg Fe/g p.s.). Se permitió que los pacientes del grupo de deferoxamina con una CHH <7 mg Fe/g p.s. siguieran recibiendo la dosis previa de deferoxamina aunque fuese mayor que la especificada en el protocolo.

Se determinó la CHH al inicio y al cabo de 12 meses de tratamiento mediante biopsia hepática o susceptometría biomagnética no lesiva. El porcentaje de éxito (criterio principal de valoración) se definió como una reducción de la CHH ≥ 3 mg Fe/g p.s. si las cifras iniciales eran ≥ 10 mg Fe/g p.s.; o una reducción de las cifras iniciales de entre 7 y <10 a <7 mg Fe/g p.s.; o un mantenimiento o una reducción de las cifras iniciales a <7 mg Fe/g p.s. Si el límite inferior del intervalo de confianza del 95% (bilateral) de la diferencia del porcentaje de éxito era mayor que -15%, se consideraría que el deferasirox no era inferior a la deferoxamina.

Fueron aleatorizados 586 pacientes, con datos demográficos bien equilibrados. El 51% de los pacientes eran menores de 16 años. Los porcentajes de éxito general fueron del 52,9% en el grupo de deferasirox y del 66,4% en el grupo de la deferoxamina; la diferencia de porcentaje de éxito fue de -13,5 y el IC del 95% igual a [-21,6; -5,4]. No se logró demostrar que el fármaco no era inferior a la deferoxamina, pues el límite inferior del IC era menor que -15%. Ello se atribuye a la desigualdad de la dosis especificada en el protocolo con respecto a la que se administró en la práctica en las dos cohortes que recibieron la dosis más baja del grupo de deferoxamina (Tabla 5). No obstante, se logró demostrar la no inferioridad en un grupo de pacientes con cifras iniciales de CHH ≥ 7 mg Fe/g p.s. que habían sido asignados a los grupos de las dosis mayores (dosis de deferasirox de 20 o 30 mg/kg y dosis de deferoxamina ≥ 35 mg/kg). Los respectivos porcentajes de éxito con el deferasirox y la deferoxamina fueron del 58,6% y del 58,9%, y el límite inferior del IC del 95% (-10,2%) superó el umbral de no inferioridad del -15%.

En los pacientes con CHH ≥ 7 mg Fe/g p.s. tratados con la dosis diaria de 20 a 30 mg/kg de deferasirox, se apreció una disminución estadísticamente significativa de la CHH desde el inicio ($-5,3 \pm 8,0$ mg Fe/g p.s., $p < 0,001$, prueba de la t de Student), sin una diferencia estadísticamente significativa respecto a la observada con la deferoxamina ($-4,3 \pm 5,8$ mg Fe/g p.s., $p = 0,367$). También se observaron efectos dependientes de la dosis en la ferritina sérica y el cociente de eliminación/absorción de hierro con las dosis de deferasirox de entre 5 mg/kg y 30 mg/kg (Tabla 5).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

JADENU COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 180 mg

Tabla 5 **Cociente de eliminación/absorción de hierro y variación de las concentraciones de ferritina sérica desde el inicio hasta el primer año de tratamiento en el estudio principal de eficacia**

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

También se realizó un segundo ensayo de fase II, sin enmascaramiento ni grupos de comparación, de la eficacia y la seguridad de los comprimidos dispersables de deferasirox administrados durante un año a pacientes con anemias crónicas y hemosiderosis transfusional a quienes no se podía tratar con deferoxamina. Los pacientes recibieron 5, 10, 20 o 30 mg/kg de deferasirox al día según la cifra inicial de CHH. El criterio principal de valoración fue la demostración de un porcentaje de éxito con deferasirox significativamente superior al 50%.

En dicho estudio recibieron tratamiento 184 pacientes: 85 pacientes con betatalasemia y 99 con otras anemias congénitas o adquiridas (síndromes mielodisplásicos, $n = 47$; síndrome de Diamond-Blackfan, $n = 30$; otros, $n = 22$). El 19% de los pacientes tenían menos de 16 años y el 16% eran mayores de 65. No habían recibido tratamiento quelante con anterioridad 37 pacientes. En la población total, el porcentaje de éxito (50,5%) no fue significativamente mayor que el 50% desde el punto de vista estadístico. Ello se atribuyó a que las dosis de 5 mg/kg y 10 mg/kg no llegaban a compensar la tasa de absorción de hierro procedente de las transfusiones sanguíneas. No obstante, en los pacientes con CHH ≥ 7 mg Fe/g p.s. de quienes se dispuso de las cifras iniciales y finales de CHH y que recibieron dosis de entre 20 y 30 mg/kg de deferasirox al día, el porcentaje de éxito fue del 58,5% [$p = 0,022$ (50,3; 66,6)] y se apreció una disminución estadísticamente significativa de la CHH absoluta desde el inicio hasta el final del estudio ($-5,5 \pm 7,4$ mg Fe/g p.s., $p < 0,001$, prueba de la t de Student). También se apreció un efecto dependiente de la dosis en la ferritina sérica y el cociente de eliminación/absorción de hierro con las dosis de entre 5 mg/kg y 30 mg/kg al día.

Se llevó a cabo un tercer estudio en pacientes con anemia drepanocítica y hemosiderosis transfusional; se trata de un estudio de fase II, sin enmascaramiento y aleatorizado, sobre la seguridad y la eficacia del deferasirox en comprimidos dispersables en comparación con la deferoxamina a lo largo de un año. Se aleatorizó a los pacientes para recibir deferasirox en

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JADENU COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 180 mg**

dosis de 5, 10, 20 o 30 mg/kg al día o deferoxamina por vía subcutánea en dosis de 20 mg/kg a 60 mg/kg al día durante 5 días por semana, según la CHH inicial.

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

Se llevó a cabo un subestudio cardiológico, como parte de un estudio de fase IV, con los comprimidos dispersables de deferasirox. Fue un subestudio de un año de duración, prospectivo, sin enmascaramiento y efectuado en un solo grupo compuesto de dos cohortes de pacientes aquejados de betatalasemia y sobrecarga importante de hierro, con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) $\geq 56\%$, a saber: 114 pacientes con cifras de T2* iniciales >5 a <20 ms, indicativas de siderosis miocárdica (cohorte de tratamiento), y 78 pacientes con cifras miocárdicas de T2* ≥ 20 ms, indicativas de una ausencia de depósitos miocárdicos de hierro de relevancia clínica (cohorte de prevención). En la cohorte de tratamiento, la dosis inicial de deferasirox fue de 30 mg/kg al día, que se aumentó escalonadamente hasta un máximo de 40 mg/kg al día. En la cohorte de prevención, la dosis inicial de deferasirox fue de entre 20 mg/kg y 30 mg/kg al día, que se aumentó escalonadamente hasta un máximo de 40 mg/kg al día. El criterio principal de valoración del subestudio cardiológico fue la variación del parámetro T2* al cabo de un año. En la cohorte de tratamiento, aumentó significativamente el T2* (media geométrica \pm coeficiente de variación), pasando de una cifra inicial de $11,2$ ms \pm 40,5% a $12,9$ ms \pm 49,5%, lo cual representa una mejora significativa del 16% ($p < 0,0001$). En la cohorte de tratamiento, se observó una mejora del T2* en el 69,5% de los pacientes y una estabilización de dicho parámetro en el 14,3% de los pacientes. La FEVI permaneció estable y dentro del intervalo normal: $67,4 \pm 5,7\%$ a $67,1 \pm 6,0\%$. En la cohorte de prevención, el T2* miocárdico permaneció dentro del intervalo normal e inalterado desde el valor inicial de $32,0$ ms \pm 25,6% hasta otro de $32,5$ ms \pm 25,1% (+2%; $p = 0,565$), lo cual indica que el tratamiento diario con deferasirox puede prevenir la sobrecarga miocárdica de hierro en los pacientes betatalasémicos con antecedentes de gran exposición transfusional que reciben transfusiones continuas y periódicas.

Los pacientes de la cohorte de tratamiento del estudio principal, de un año de duración, tuvieron la posibilidad de participar en dos ampliaciones consecutivas de 1 año de duración cada una. A lo largo de los tres años que duró el período de tratamiento hubo un aumento estadísticamente significativo ($p < 0,0001$), progresivo y clínicamente importante de la media geométrica del T2* cardíaco desde el inicio, tanto en el subgrupo con sobrecarga cardíaca grave, que se asocia a un riesgo elevado de insuficiencia cardíaca (T2* >5 a <10 ms), como en el subgrupo con sobrecarga de hierro entre leve y moderada (T2* 10 a <20 ms) (Tabla 6). El cociente de medias geométricas reveló que el aumento de T2*, con respecto al valor inicial, fue del 43% en todos los pacientes, del 37% en el subgrupo con T2* >5 a <10 ms y del 46% en el subgrupo con T2* de 10 a <20 ms. El tratamiento

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL JADENU COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 180 mg

continuo con los comprimidos dispersables de deferasirox en dosis >30 mg/kg al día durante 3 años redujo eficazmente el hierro cardíaco en los pacientes con talasemia mayor y siderosis miocárdica, a juzgar por el número de pacientes en quienes se observó una normalización del T2* o una mejora de categoría asociada a un menor riesgo de insuficiencia cardíaca (Tabla 7).

Tabla 6 Media geométrica del T2* (ms) al inicio y al cabo de 1, 2 y 3 años

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

1.ª ampliación = final del primer año de prolongación

2.ª ampliación = final del segundo año de prolongación

Tabla 7 Tabla de transición del T2* cardíaco desde el inicio de la fase principal del estudio hasta el final de la 2.ª ampliación (3.º año)

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

Se realizó un estudio aleatorizado, con doble enmascaramiento y comparativo entre los comprimidos dispersables de deferasirox y un placebo en pacientes con síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones y sobrecarga de hierro. Participaron pacientes ≥10 años de edad a quienes se asignó aleatoriamente (en proporción 2:1:2:1) los grupos de deferasirox en comprimidos dispersables (5 mg/kg al día o 10 mg/kg al día) o los correspondientes placebos.

La independencia transfusional de los pacientes quedó confirmada por el hecho de que no se permitieron transfusiones sanguíneas en los 6 meses precedentes del estudio y de que se excluyó a los pacientes que iban a necesitar transfusiones periódicas durante el estudio. Se diagnosticó una sobrecarga de hierro si, en el momento de la selección, la ferritina sérica era >300 µg/l (dos valores consecutivos de por lo menos dos determinaciones entre las que mediasen como mínimo 14 días) y la CHH era ≥5 mg Fe/g p.s. (determinada a través de los valores R2 en la RMN). Se admitió a todos los pacientes con síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones, salvo a los que presentasen las variantes HbS o cuyo estado clínico permitiese la flebotomía.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

JADENU COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 180 mg

Fueron aleatorizados 166 pacientes, con datos demográficos bien equilibrados. Como enfermedad subyacente principal, 95 pacientes (el 57,2%) padecían betatalasemia intermedia y 49 (el 29,5%), betatalasemia asociada a la variante hemoglobínica HbE. El criterio principal de eficacia —variación de la concentración hepática de hierro (CHH) a la semana 52 con respecto al inicio— fue favorable, de forma estadísticamente significativa, a los grupos que recibieron Exjade y no al placebo (Tabla 8). Además, se observó un efecto estadísticamente significativo de la dosis de deferasirox favorable a la dosis de 10 mg/kg al día en comprimidos dispersables.

Tabla 8 **Análisis principal de la eficacia: Análisis de covarianza de la variación absoluta de la concentración hepática de hierro (mg Fe/g p.s.) entre la semana 52 y el inicio (grupo completo de análisis)**

	Deferasirox comp. disp. 5 mg/kg al día (N = 55)	Deferasirox comp. disp. 10 mg/kg al día (N = 55)	Placebo N = 56
Diferencia con respecto al inicio			
Número de pacientes evaluables	51	54	54
Media de mínimos cuadrados	-1,95	-3,80	0,38
Error estándar	0,500	0,484	0,486
Intervalo de confianza del 95%	-2,94, -0,96	-4,76, -2,85	-0,59, 1,34
Diferencia entre deferasirox y el placebo			
Media de mínimos cuadrados	-2,33	-4,18	-
Error estándar	0,700	0,687	-
Intervalo de confianza del 95% ⁽¹⁾	-3,89, -0,76	-5,71, -2,64	-
Valor de $p^{(2)}$	0,001	<0,001	-
Diferencia entre 10 mg/kg y 5 mg/kg de deferasirox			
Media de mínimos cuadrados	-	-1,85	-
Error estándar	-	0,695	-
Intervalo de confianza del 95%	-	-3,22, -0,48	-
Valor de $p^{(3)}$	-	0,009	-

Las estimaciones se obtuvieron a partir de un modelo de ANCOVA para la diferencia de CHH entre la semana 52 y el inicio del tratamiento, usando el tratamiento como factor y la CHH inicial como covariable.

- 1) Intervalos de confianza simultáneos bilaterales aplicando el ajuste de Dunnett.
- 2) Valor de p unilateral con ajuste de Dunnett analizando la hipótesis de que la disminución media de la CHH no es mayor con los comprimidos dispersables de deferasirox que con el placebo. Nivel α crítico: 0,025.
- 3) Valor de p bilateral analizando la hipótesis de que la diferencia de CHH es idéntica en ambos grupos del deferasirox. Nivel α crítico: 0,05.

Cuando no se disponía del valor de CHH correspondiente a la semana 52 se usó el último valor de CHH disponible posterior al inicio.

En el análisis se tuvieron en cuenta solamente los pacientes que disponían de un valor de CHH inicial y de por lo menos un valor de CHH posterior al inicio.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JADENU COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 180 mg**

El resultado del análisis principal de la eficacia fue avalado por otros análisis que indicaron un claro efecto de dosis-respuesta; ello se refleja en un mayor porcentaje de pacientes que presentaban una reducción de la CHH ≥ 3 mg Fe/g p.s. en el grupo de 10 mg/kg al día que en el grupo de 5 mg/kg al día (56,4% frente a 32,7%). Además, se notificó una reducción de la CHH $\geq 30\%$ entre el inicio y la semana 52 en casi el doble de los pacientes del grupo de 10 mg/kg al día (49,15%) que en el grupo de 5 mg/kg al día (25,5%).

DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA

Los datos preclínicos de los estudios convencionales de toxicidad farmacológica, toxicidad tras dosis repetidas, genotoxicidad y poder cancerígeno no revelan riesgos específicos para los pacientes con sobrecarga de hierro. Los hallazgos principales fueron la toxicidad renal y las opacidades del cristalino (cataratas). Se observaron hallazgos similares en animales recién nacidos y juveniles. Se consideró que la toxicidad renal se debía principalmente a la privación de hierro, pues no se había sobrecargado de hierro a los animales antes de la administración.

El potencial de toxicidad para la función reproductora se evaluó en ratas y conejos. El deferasirox no fue teratógeno, pero aumentó la frecuencia de anomalías óseas y de crías mortinatas cuando se administró en dosis elevadas a ratas; además, dichas dosis fueron extremadamente tóxicas para la progenitora sin sobrecarga de hierro. No se observan otros efectos sobre la fecundidad ni la reproducción animal.

INCOMPATIBILIDADES

No corresponde.

CONSERVACIÓN

Véase la caja plegable.

Jadenu no se debe tomar después de la fecha de caducidad marcada en el envase («EXP»).

INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN

Nota: Jadenu debe conservarse fuera del alcance y de la vista de los niños.

Fabricante:

Véase la caja plegable.

Prospecto internacional

Información publicada en: Marzo de 2015

Novartis Pharma AG, Basilea, Suiza