

**Exjade<sup>®</sup>**  
**(deferasirox)**

Novartis Biociências SA  
Comprimidos para Suspensão

125 mg, 250 mg e 500 mg

Bula Profissional

**EXJADE®**

deferasirox

**APRESENTAÇÕES**

Exjade® 125 mg, 250 mg e 500 mg – embalagens contendo 28 comprimidos para suspensão.

**VIA ORAL**
**USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS DE IDADE**
**COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido para suspensão de Exjade® contém 125 mg, 250 mg ou 500 mg de deferasirox.

Excipientes: lactose monoidratada, crospovidona, povidona, laurilsulfato de sódio, celulose microcristalina, dióxido de silício e estearato de magnésio.

**INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**
**1. INDICAÇÕES**

Exjade® é indicado para o tratamento de sobrecarga crônica de ferro devido à transfusões de sangue (hemossiderose transfusional) em pacientes adultos e pediátricos (com 2 anos de idade ou mais).

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

Um estudo de fase III controlado, aberto e randomizado com comparador ativo para comparar Exjade® e Desferal® (desferroxamina) foi conduzido em pacientes com beta-talassemia e hemossiderose transfusional. Pacientes com idade maior ou igual a 2 anos foram randomizados à razão de 1:1 para receber Exjade® oral nas doses iniciais de 5, 10, 20 ou 30 mg/kg uma vez ao dia ou Desferal® (desferroxamina) subcutâneo nas doses iniciais de 20 a 60 mg/kg por pelo menos 5 dias por semana, baseados na concentração de ferro hepático (CHF) inicial (2 a 3, &gt; 3 a 7, &gt; 7 a 14 e &gt; 14 mg de Fe/g de peso seco). Foi permitido que pacientes randomizados para desferroxamina que tiveram valores de CHF &lt; 7 mg de Fe/g de peso seco continuassem em sua dose prévia de desferroxamina, mesmo que a dose fosse maior do que aquela estabelecida no protocolo.

 A CHF foi avaliada no início da terapia e após 12 meses por biopsia hepática ou não invasivamente por susceptometria biomagnética. A taxa de sucesso, o desfecho primário de eficácia, foi definido com uma redução na CHF de  $\geq 3$  mg de Fe/g de peso seco para valores iniciais  $\geq 10$  mg de Fe/g de peso seco, redução de valores iniciais entre 7 e < 10 para < 7 mg de Fe/g de peso seco, ou manutenção ou redução para valores iniciais de < 7 mg de Fe/g de peso seco. Exjade® seria declarado como não inferior à desferroxamina se o limite inferior do intervalo de confiança de 95% (*two-sided*) da diferença nas taxas de sucesso fosse acima de -15%.

 No total, 586 pacientes foram randomizados. As características demográficas foram bem balanceadas. Entre os pacientes, 51% tinham < 16 anos de idade. As taxas globais de sucesso foram de 52,9% para Exjade® e 66,4% para desferroxamina com uma diferença de -13,5 nas taxas de sucesso e um IC de 95% de [-21,6 a -5,4]. A não inferioridade à desferroxamina não foi atingida porque o limite inferior do IC foi abaixo de -15%. Isto foi atribuído ao desequilíbrio da dose estabelecida no protocolo em relação à dose real nas duas *coortes* de doses mais baixas do braço da desferroxamina (Tabela 1). No entanto, a não inferioridade foi demonstrada no grupo de pacientes com níveis iniciais de CHF  $\geq 7$  mg de Fe/g de peso seco que foram alocados para grupos de doses maiores (doses de Exjade® de 20 ou 30 mg/kg e doses de desferroxamina  $\geq 35$  mg/kg). As taxas de sucesso com Exjade® e desferroxamina foram de 58,6% e 58,9%, respectivamente, e o limite inferior do IC de 95% (-10,2%) foi acima do limite de não inferioridade de -15%.

 Em pacientes com CHF  $\geq 7$  mg de Fe/g de peso seco que foram tratados com Exjade® 20 a 30 mg/kg por dia foi observada uma redução estatisticamente significativa na CHF inicial ( $-5,3 \pm 8,0$  mg de Fe/g de peso seco,  $p < 0,001$ , teste t) que não foi estatisticamente diferente da desferroxamina ( $-4,3 \pm 5,8$  mg de Fe/g de peso seco,  $p = 0,367$ ). Os efeitos doses-dependentes na ferritina sérica e na razão de ferro excretado/recebido nas doses de Exjade® de 5 a 30 mg/kg também foram observados (Tabela 1).

Tabela 1 - Razão de ferro excretado/recebido e mudança nos níveis de ferritina sérica no início e com 1 ano de tratamento no estudo de eficácia primária

Dose recomendada no protocolo (mg/kg/dia)		Dose média real prescrita (mg/kg/dia)		Proporção de ferro excretado/recebido		Níveis de ferritina sérica ( $\mu\text{g/L}$ ). Mudança média a partir da inicial $\pm$ SD	
Exjade®	desferroxamina	Exjade®	desferroxamina	Média Exjade® $\pm$ SD (n)	Média desferroxamina $\pm$ SD (n)	Média Exjade® $\pm$ SD (n)	Média desferroxamina $\pm$ SD (n)
5	20 - 30	$6,2 \pm 1,6$	$33,9 \pm 9,9$	$0,58 \pm 0,328$	$0,95 \pm 0,101$	$+1189 \pm 700$	$+211 \pm 459$

				(15)	(13)	(15)	(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)

Um segundo estudo de fase II, aberto e não comparativo, de eficácia e segurança de Exjade® administrado por um ano para pacientes com anemias crônicas e hemossiderose transfusional não tratáveis com desferroxamina também foi conduzido. Os pacientes receberam 5, 10, 20 ou 30 mg/kg por dia de Exjade® baseados na CHF inicial. O objetivo principal foi demonstrar uma taxa de sucesso significativamente maior do que 50% com Exjade®.

Um total de 184 pacientes foram tratados neste estudo: 85 pacientes com beta-talassemia e 99 pacientes com outras anemias congênicas ou adquiridas (síndromes mielodisplásicas, n = 47; síndrome de *Blackfan-Diamond*, n = 30; outras, n = 22). Entre os pacientes, 19% tinham < 16 anos e 16% tinham ≥ 65. Trinta e sete pacientes não receberam terapia prévia de quelação. Na população total, a taxa de sucesso (50,5%) não foi estatisticamente maior do que 50%. Isto foi atribuído ao fato que as doses de 5 e 10 mg/kg foram insuficientes para a taxa de ferro que estava sendo recebido por transfusões sanguíneas. No entanto, em pacientes com CHF ≥ 7 mg de Fe/g de peso seco para os quais a CHF inicial e ao final do estudo estavam disponíveis e que receberam Exjade® 20 a 30 mg/kg por dia, a taxa de sucesso foi 58,5% [p = 0,022 (50,3; 66,6)] e houve uma redução estatisticamente significativa na CHF absoluta do início ao final do estudo (-5,5 ± 7,4 mg de Fe/g de peso seco, p < 0,001, teste t). Houve também um efeito dose-dependente na ferritina sérica e na razão de ferro excretado/recebido nas doses de 5 a 30 mg/kg por dia.

Um terceiro estudo foi conduzido em pacientes com doença falciforme e hemossiderose transfusional. Este estudo foi um estudo de fase II, aberto, randomizado, de segurança e eficácia de Exjade® comparado à desferroxamina, administrados por um ano. Os pacientes foram randomizados para Exjade® nas doses de 5, 10, 20 ou 30 mg/kg por dia ou desferroxamina subcutânea nas doses de 20 a 60 mg/kg por dia por 5 dias por semana de acordo com a CHF inicial.

Um total de 195 pacientes foram tratados no estudo: 132 com Exjade® e 63 com desferroxamina. 44% dos pacientes tinham < 16 anos e 91% eram negros. No final do estudo, a mudança média na CHF na população *per protocolo-1* (PP-1), que consistiu de pacientes que tiveram pelo menos uma avaliação de CHF após o início do estudo, foi -1,3 mg de Fe/g de peso seco para pacientes recebendo Exjade® (n = 113) e -0,7 mg de Fe/g de peso seco para pacientes recebendo desferroxamina (n = 54).

Um subestudo cardíaco foi conduzido como parte de um estudo de fase IV. O subestudo cardíaco foi de um ano, de braço único, aberto e prospectivo, e incluíram duas *coortes* de pacientes beta-talassêmicos com sobrecarga de ferro grave com valores de fração de ejeção de ventrículo esquerdo (LVEF) ≥ 56%. Foram estudados 114 pacientes com valores iniciais de T2\* > 5 a < 20 ms, indicando siderose miocárdica (*coorte* de tratamento) e 78 pacientes com T2\* cardíaco ≥ 20 ms, indicando depósito de ferro cardíaco sem significância clínica (*coorte* de prevenção). Na *coorte* de tratamento, a dose inicial de deferasirox foi 30 mg/kg/dia, com escalonamento até o máximo de 40 mg/kg/dia. Na *coorte* de prevenção, a dose inicial foi 20-30 mg/kg/dia, com escalonamento até o máximo de 40 mg/kg/dia. O objetivo principal do subestudo cardíaco foi a mudança no T2\* em um ano. Na *coorte* de tratamento, o T2\* (média geométrica ± coeficiente de variação) aumentou significativamente do valor inicial de 11,2 ms ± 40,5% para 12,9 ms ± 49,5%, representando uma melhora significativa de 16% (p < 0,0001). Na *coorte* de tratamento, foi observada melhora no T2\* em 69,5% dos pacientes e estabilização de T2\* em 14,3% dos pacientes. A LVEF permaneceu estável e dentro da variação normal: 67,4 ± 5,7% a 67,1 ± 6,0%. Na *coorte* de prevenção, o T2\* cardíaco permaneceu dentro da faixa normal e não mudou do valor inicial de 32,0 ms ± 25,6% a 32,5 ms ± 25,1% (+2%; p = 0,565), indicando que o tratamento diário com deferasirox pode prevenir sobrecarga de ferro cardíaca em pacientes com beta-talassemia com história de exposição transfusional alta e regular, e com transfusões em andamento.

Pacientes na *coorte* de tratamento do estudo de 1 ano tiveram a opção de participar em duas extensões de 1 ano. Durante o período de 3 anos de tratamento, houve melhora estatisticamente significativa (p < 0,0001), progressiva e clinicamente relevante na média geométrica do T2\* cardíaco a partir do inicial no geral, no subgrupo com sobrecarga de ferro grave, o qual está associado a alto risco de insuficiência cardíaca (T2\* > 5 a < 10 ms), e no subgrupo com sobrecarga de ferro leve a moderada (T2\* 10 a < 20 ms) (Tabela 2). Usando a taxa da média geométrica, o aumento de T2\* foi de 43% acima do inicial em todos os pacientes, 37% acima do inicial no subgrupo de T2\* > 5 a < 10 ms, e 46% acima do inicial no subgrupo de T2\* 10 a < 20 ms). O tratamento contínuo com Exjade® por até 3 anos em doses > 30 mg/kg/dia reduziu efetivamente o ferro cardíaco em pacientes com talassemia maior com siderose miocárdica, como mostrado pelo número de pacientes que tiveram seus T2\* normalizados ou melhorados a uma categoria associada a menor risco de insuficiência cardíaca (Tabela 3).

**Tabela 2 – Média Geométrica de T2\* (ms) no início e no final dos anos 1, 2 e 3**

Subgrupo inicial de T2* cardíaco	Início (Ano 0)	Fim do estudo inicial (Ano 1)	Fim da E1 (Ano 2)	Fim da E2 (Ano 3)
Geral	11,20 (n = 105)	1312,9 (n = 105)	14,79 (n = 95)	17,12 (n = 68)
T2* > 5 a < 10 ms	7,39 (n = 41)	8,15 (n = 41)	8,71 (n = 35)	10,53 (n = 24)
T2* 10 a < 20 ms	14,62 (n = 64)	17,39 (n = 64)	20,13 (n = 60)	22,32 (n = 44)

E1 = Final da primeira extensão de 1 ano

E2 = Final da segunda extensão de 1 ano

**Tabela 3 – Tabela de transição do T2\* cardíaco inicial até o fim da E2 (ano 3)**

Subgrupo inicial de T2* cardíaco	Início n (%)	< 5 ms n (%)	5 - < 10 ms n (%)	10 - < 20 ms n (%)	≥ 20 ms n (%)	Faltantes 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 os pacientes (n = 101)	101 (100,0)	1 (1,0)	22 (21,8)	31 (30,7)	41 (40,6)	6 (5,9)

### Referências Bibliográficas

- Report C1CL670A0107, A randomized, comparative, open-label phase III trial on efficacy and safety of long-term treatment with ICL670 (5 to 40 mg/kg/day) in comparison with deferoxamine (20 to 60 mg/kg/day) in  $\beta$ -thalassemia patients with transfusional hemosiderosis, 5, 5.3.5.1, 5100.
- Report C1CL670A0108, A multi-center, open-label, non-comparative, phase II trial on efficacy and safety of ICL670 (5 - 40 mg/kg/day) given for at least 1 year to patients with chronic anemias and transfusional hemosiderosis unable to be treated with deferoxamine, 5, 5.3.5.2, 2878.
- Report C1CL670A0109 interim report, A randomized, multicenter, open label, phase II study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics and the effects on liver iron concentration of repeated doses of 10 mg/kg/day of ICL670 relative to deferoxamine in sickle cell disease patients with transfusional hemosiderosis, 5, 5.3.5.1, 14165.
- Report C1CL670A0109 – A randomized, multicenter, open label, phase II study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics and the effects on liver iron concentration of repeated doses of 10 mg/kg/day of ICL670 relative to deferoxamine in sickle cell disease patients with transfusional hemosiderosis. 21 Dec 05.
- Clinical Expert Statement on EXJADE® (deferasirox) - Cardiac Data (cardiac sub-study – C1CL670A2409). Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, New Jersey, USA. 27 Apr 09.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Características farmacológicas

Grupo farmacoterapêutico: agente quelante de ferro, código ATC V03AC03.

#### Mecanismo de ação

O deferasirox é um quelante ativo oral que é altamente seletivo para ferro (III). É um agente tridentado que se liga ao ferro com alta afinidade na proporção 2:1. O deferasirox promove excreção de ferro, principalmente nas fezes. O deferasirox tem uma baixa afinidade por zinco e cobre, não alterando os níveis séricos destes metais.

### **Farmacodinâmica**

Em um estudo de balanço metabólico de ferro em pacientes adultos talassêmicos com sobrecarga de ferro, Exjade® em doses diárias de 10, 20 e 40 mg/kg induziu média de excreção líquida de 0,119; 0,329 e 0,445 mg de Fe/kg de peso corpóreo por dia, respectivamente.

Exjade® foi investigado em pacientes adultos e pediátricos (com 2 anos de idade ou mais) com sobrecarga crônica de ferro devido à transfusões sanguíneas. As condições clínicas que requeriam transfusão foram beta-talassemia, anemia falciforme e outras anemias congênitas e adquiridas (síndromes mielodisplásticas, síndrome de *Blackfan-Diamond*, anemia aplástica e outras anemias raras).

O tratamento diário com Exjade® nas doses de 20 e 30 mg/kg por um ano em pacientes adultos e pediátricos politransfundidos com beta-talassemia levou a reduções em indicadores de ferro corpóreo total; a concentração de ferro hepático foi reduzida em aproximadamente -0,4 e -8,9 mg de Fe/g de tecido hepático (peso seco da biópsia) em média, respectivamente, e a ferritina sérica foi reduzida em aproximadamente -36 e -926 micrograma/L em média, respectivamente. Nestas mesmas doses, as razões de excreção de ferro: consumo de ferro foram de 1,02 (indicando balanço líquido de ferro) e 1,67 (indicando remoção líquida de ferro), respectivamente. Exjade® induziu respostas similares em pacientes com sobrecarga de ferro devido a outras anemias. Doses diárias de 10 mg/kg por um ano mantiveram os níveis de ferro hepático e de ferritina sérica e induziram o balanço líquido de ferro em pacientes recebendo transfusões eventuais ou transfusão de troca de hemácias (vide “Posologia e Modo de usar”). A ferritina sérica avaliada mensalmente refletiu as mudanças na concentração de ferro hepático, indicando que tendências na ferritina sérica podem ser usadas para monitorar a resposta à terapia.

Em pacientes com acúmulo cardíaco de ferro (MRI T2\* < 20 ms), o tratamento com Exjade® mostrou remover o ferro cardíaco, demonstrado por melhora progressiva nos valores de T2\* durante 3 anos de observação. Em pacientes sem acúmulo cardíaco, Exjade® mostrou prevenir o acúmulo cardíaco de ferro de modo clinicamente relevante (manutenção de T2\* > 20 ms) durante 1 ano de observação, embora houvesse significativa exposição a transfusões sanguíneas.

### **Farmacocinética**

#### **- Absorção**

O deferassirox é absorvido após administração oral com um tempo mediano para a concentração plasmática máxima ( $t_{máx}$ ) de aproximadamente 1,5 a 4 horas. A biodisponibilidade absoluta (AUC) do deferassirox de Exjade® comprimidos é de aproximadamente 70% comparada a uma dose intravenosa. A exposição total (AUC) foi aproximadamente dobrada quando administrado junto com um jejum gorduroso (conteúdo de gordura > 50% das calorias), e por aproximadamente 50% quando administrado junto com um jejum convencional. A biodisponibilidade (AUC) do deferassirox foi moderadamente elevada (aproximadamente 13 a 25%) quando administrado 30 minutos antes das refeições com conteúdo normal ou alto de gordura. A exposição total (AUC) do deferassirox após administração dos comprimidos para suspensão em suco de laranja ou maçã foi equivalente à exposição total (AUC) obtida após administração dos comprimidos de deferassirox dispersos na água (razões relativas de AUC foram de 103% e 90%, respectivamente).

#### **- Distribuição**

O deferassirox tem alta afinidade por proteínas plasmáticas (99%), quase exclusivamente pela albumina sérica, e tem um pequeno volume de distribuição, de aproximadamente 14 L em adultos.

#### **- Biotransformação**

A glucuronidação é a principal via de metabolização do deferassirox, com subsequente excreção biliar. Parece ocorrer desconjugação de glucuronidatos no intestino e subsequente reabsorção (ciclo entero-hepático). O deferassirox é glucuronizado principalmente por UGT1A1 e, em um menor grau, por UGT1A3. O metabolismo oxidativo via CYP450 parece ter importância menor no metabolismo do deferassirox em humanos (8%). Não foi observada inibição do metabolismo *in vitro* do deferassirox por hidroxiureia. O deferassirox sofre reciclagem entero-hepática. Em estudo com voluntários saudáveis, a administração de colestiramina após uma dose única de deferassirox resultou em diminuição de 45% na exposição (AUC) de deferassirox.

#### **- Eliminação**

O deferassirox e seus metabólitos são excretados principalmente nas fezes (84% da dose). A excreção renal do deferassirox e de seus metabólitos é mínima (8% da dose). A média da meia-vida de eliminação ( $t_{1/2}$ ) variou de 8 a 16 horas.

#### **- Linearidade/não linearidade**

A  $C_{máx}$  e a  $AUC_{0-24h}$  do deferassirox aumentam de forma linear com doses abaixo das condições em estado de equilíbrio. A exposição em múltiplas dosagens aumentou linearmente a  $C_{máx}$  com um fator de acúmulo de 1,3 a 2,3.

### **Populações especiais**

#### **- Pacientes pediátricos**

A exposição total em adolescentes (12 a  $\leq$  17 anos) e crianças (2 a  $<$  12 anos) ao deferasirox após doses únicas ou múltiplas, foi menor do que em pacientes adultos. Em crianças menores de 6 anos, a exposição à droga é aproximadamente 50% menor do que em adultos. Como a dosagem é individualmente ajustada de acordo com a resposta à terapia, não são esperadas consequências clínicas.

#### **- Sexo**

Mulheres têm um *clearance* (depuração) discretamente menor (aproximadamente 17,5%) para deferasirox comparadas aos homens. Como a dosagem é individualmente ajustada de acordo com a resposta à terapia, não são esperadas consequências clínicas.

#### **- Pacientes idosos**

A farmacocinética do deferasirox não foi estudada em pacientes idosos (com 65 anos ou mais).

#### **- Insuficiência renal e hepática**

A farmacocinética do deferasirox não foi estudada em pacientes com insuficiência renal. A AUC média de deferasirox em 6 indivíduos com insuficiência hepática leve (Child-Pugh A) aumentou 16% em relação àquela encontrada em 6 indivíduos com função hepática normal, enquanto que a AUC média de deferasirox em 6 indivíduos com insuficiência hepática moderada (Child-Pugh B) aumentou 76% em relação ao encontrado em 6 indivíduos com função hepática normal. A  $C_{\text{máx}}$  média de deferasirox em indivíduos com disfunção hepática leve ou moderada aumentou 22% em relação ao encontrado em indivíduos com função hepática normal. O impacto da insuficiência hepática grave (Child-Pugh C) foi avaliado em apenas um indivíduo (vide “Posologia e modo de usar” e “Advertências e Precauções”).

A farmacocinética do deferasirox não foi influenciada por níveis de transaminases hepáticas até 5 vezes o limite superior para a idade.

### **Dados de segurança pré-clínicos**

Os dados pré-clínicos não revelam riscos especiais para pacientes com sobrecarga de ferro, baseados em estudos convencionais de segurança farmacológica, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade ou potencial carcinogênico. Os principais achados foram toxicidade renal e opacidade do cristalino (catarata). Achados similares foram observados em animais neonatos e jovens. A toxicidade renal é considerada principalmente devido à privação de ferro em animais que não tinham, previamente, sobrecarga de ferro. (vide “Gravidez, lactação, mulheres e homens com potencial reprodutivo”)

## **4. CONTRAINDICAÇÕES**

Exjade® é contraindicado quando o *clearance* (depuração) de creatinina é  $<$  40 mL/min ou a creatinina sérica  $>$  2 vezes o limite superior da normalidade na idade apropriada.

Em pacientes com síndrome mielodisplásica (SMD) de alto risco e pacientes com outras malignidades hematológicas e não hematológicas, nos quais não se esperam benefícios da terapia de quelação devido à rápida progressão da doença.

Exjade® é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer dos excipientes da fórmula.

## **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

### **Advertências**

A decisão de remover a sobrecarga de ferro deve ser individualizada e baseada nos riscos e benefícios clínicos antecipados da terapia de quelação (vide “Posologia e modo de usar”).

Deve-se ter cautela ao ser usado em pacientes idosos devido à maior frequência de reações adversas.

### **Insuficiência Renal**

Aumentos não progressivos na creatinina sérica foram observados em alguns pacientes tratados com Exjade®, geralmente dentro da variação normal. Isto foi observado em pacientes adultos e pediátricos com sobrecarga de ferro durante o primeiro ano de tratamento. Um estudo que avaliou a função renal de pacientes incluídos nos estudos de registro até 13 anos depois, confirmou a natureza não progressiva dessas observações de creatinina sérica. Casos de insuficiência renal aguda foram relatados após a comercialização de Exjade® (vide “Reações adversas”). Embora a relação causal com Exjade® não pôde ser estabelecida, houve casos raros de insuficiência renal aguda que necessitaram de diálise ou com desfecho fatal.

É recomendado que a creatinina sérica e/ou o *clearance* (depuração) de creatinina sejam avaliados em duplicata antes de iniciar a terapia e seguida mensalmente durante o tratamento.

Pacientes com condições renais pré-existentes, ou pacientes que estejam recebendo medicamentos que possam deprimir a função renal podem ter maior risco de complicações. Portanto, a creatinina sérica e/ou o *clearance* de creatinina devem ser monitorados semanalmente no primeiro mês após início ou modificação da terapia, e mensalmente durante o tratamento. Deve-se ter cautela ao ser usado em pacientes com *clearance* (depuração) de creatinina entre 40 e 60 mL/min, particularmente nos casos em que há fatores de risco adicionais que possam comprometer a função renal, tais como medicações concomitantes, desidratação, ou infecções graves.

Tubulopatia renal foi relatada em pacientes tratados com Exjade®. A maioria destes pacientes eram crianças e adolescentes com beta-talassemia e níveis de ferritina sérica < 1.500 micrograma/L.

A redução ou interrupção da dose pode ser considerada caso ocorram anormalidades nos níveis de marcadores da função tubular renal e/ou como indicado clinicamente.

Exames de proteinúria devem ser realizados mensalmente.

Deve-se ter cuidado para manter hidratação adequada em pacientes que apresentem diarreia ou vômito.

Para pacientes adultos, a dose diária de Exjade® pode ser reduzida para 10 mg/kg se um aumento não progressivo na creatinina sérica maior que 33% acima da média das medidas pré-tratamento for detectado em duas consultas consecutivas, e não puder ser atribuído a outras causas (vide “Posologia e modo de usar”). Para pacientes pediátricos, a dose deve ser reduzida para 10 mg/kg se os níveis da creatinina sérica aumentarem acima do limite superior da normalidade para a idade em duas consultas consecutivas.

Se houver um aumento progressivo na creatinina sérica, além do limite superior para a idade, Exjade® deve ser interrompido. A terapia com Exjade® deve ser reiniciada dependendo das circunstâncias clínicas individuais.

As recomendações para o monitoramento da função renal estão resumidas na Tabela 4.

**Tabela 4**                      **Recomendações para o monitoramento da função renal**

	<b>Creatinina sérica</b>		<b>Clearance de creatinina</b>
<b>Antes do início da terapia</b>	Duas vezes (2x)	e/ou	Duas vezes (2x)
<b>Contraindicado</b>	>2 vezes do LSN* apropriado para a idade	ou	<40 mL/min
<b>Monitoramento</b>	<b>Mensalmente</b> Para pacientes com condições renais pré-existentes, ou pacientes que estão recebendo medicamentos que podem deprimir a função renal, pois podem ter mais risco de complicações. No primeiro mês após o início ou modificação da terapia, o monitoramento deve ser:	<b>e/ou</b>	<b>Mensalmente</b>
	<b>Semanalmente</b>	<b>e/ou</b>	<b>Semanalmente</b>
<b>Redução da dose diária de 10 mg/kg/dia</b> (Exjade comprimidos para suspensão)			
Se os seguintes parâmetros renais forem observados em duas visitas consecutivas e não puderem ser atribuídos a outras causas:			
Pacientes adultos	>33% acima da média de pré-tratamento (aumento não progressivo)		
Pacientes pediátricos	> LSN* apropriado para a idade		
<b>Após a redução da dose, interromper o tratamento, se:</b>			
Pacientes adultos e pediátricos	Aumento progressivo da creatinina sérica além do limite superior do normal		
*LSN: limite superior do normal			

### Insuficiência Hepática

Exjade® não é recomendado em pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh C) (vide “Posologia e modo de usar” e “Farmacocinética - Populações Especiais”).

O tratamento com Exjade® foi iniciado somente em pacientes com níveis de transaminases hepáticas até 5 vezes o limite superior da normalidade para a idade. A farmacocinética do deferasirox não foi influenciada por tais níveis de transaminase. O deferasirox é eliminado principalmente por glucuronidação e é minimamente (aproximadamente 8%) metabolizado pelas enzimas oxidativas do citocromo P450 (vide “Farmacocinética”).

Embora incomuns (0,3%), foram observadas, em estudos clínicos, elevações de transaminases maiores que 10 vezes o limite superior da normalidade, sugerindo hepatite. Houve relatos, pós-comercialização, de falência hepática em pacientes tratados com Exjade®. A maioria dos relatos de falência hepática envolveram pacientes com comorbidades significativas incluindo cirrose hepática e falência múltipla de órgãos; casos fatais foram relatados em alguns destes pacientes (vide “Reações adversas”). É recomendado que as transaminases séricas, bilirrubina e fosfatase alcalina sejam monitoradas antes do início do tratamento, a cada 2 semanas durante o primeiro mês e depois mensalmente. Se houver um aumento persistente e progressivo nos níveis de transaminases séricas que não possa ser atribuído a outras causas, Exjade® deve ser interrompido. Uma vez que a causa dos testes anormais de função hepática sejam esclarecidos ou após retorno aos níveis normais, deve-se ter cautela ao reiniciar o tratamento com Exjade® em uma dose menor, seguida de um escalonamento gradual de dose.

### **Distúrbios sanguíneos**

Após o início da comercialização, houve relatos (ambos espontâneos e de estudos clínicos) de citopenias em pacientes tratados com Exjade®. A maioria destes pacientes tinham distúrbios hematológicos pré-existent, que são frequentemente associados à falência medular (vide “Reações adversas”). A relação destes episódios ao tratamento com Exjade® é incerta. De acordo com a prática clínica e o padrão de tais distúrbios hematológicos, contagens sanguíneas devem ser avaliadas regularmente. Em pacientes que desenvolvam citopenia de forma inexplicada, deve-se considerar a interrupção do tratamento com Exjade®. A reintrodução da terapia com Exjade® pode ser considerada, uma vez que a causa da citopenia seja elucidada.

### **Distúrbios Gastrointestinais**

Podem ocorrer irritações gastrointestinais (GI) durante o tratamento com Exjade®. Foram relatadas ulcerações gastrointestinais superiores e hemorragia em pacientes recebendo Exjade®, inclusive em crianças e adolescentes. Houve raros relatos de hemorragias GI fatais, especialmente em pacientes idosos que tinham malignidades hematológicas avançadas e/ou contagem baixa de plaquetas. Em alguns pacientes foram observadas úlceras múltiplas (vide “Reações adversas”). Médicos e pacientes devem ficar atentos aos sinais e sintomas de ulcerações GI e hemorragias durante a terapia com Exjade® e, se houver suspeita de um evento adverso GI grave, deve-se iniciar avaliação adicional e tratamento prontamente. Houve relatos de úlceras complicadas com perfuração gastrointestinal (incluindo desfecho fatal).

Deve-se ter cautela em pacientes que estejam tomando Exjade® em combinação com drogas que são conhecidas como ulcerogênicas potenciais, tais como AINEs, corticosteroides, ou bisfosfonatos orais, em pacientes que estejam recebendo anticoagulantes (vide “Interações medicamentosas”), e em pacientes com contagem plaquetária  $< 50 \times 10^9/L$ .

### **Reações de hipersensibilidade**

Casos raros de reações graves de hipersensibilidade (tais como anafilaxia e angioedema) foram relatados em pacientes recebendo Exjade®, com o começo da reação ocorrendo, na maioria dos casos, dentro do primeiro mês de tratamento (vide “Reações adversas”). No caso de reações graves, Exjade® deve ser descontinuado e intervenções médicas apropriadas devem ser instituídas. Exjade® não deve ser reintroduzido em pacientes que sofreram reações de hipersensibilidade anteriores com deferasirox, devido ao risco de choque anafilático.

### **Distúrbios de pele**

Foram relatadas reações adversas cutâneas graves (RCGA), incluindo síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica (NET) e reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), as quais podem cursar com risco de morte ou ser fatais. Pacientes devem ser avisados sobre os sinais e sintomas de reações cutâneas graves adversas e ser monitorados de perto. Se houver suspeita de RCGA, Exjade® deve ser descontinuado imediatamente e não deve ser reintroduzido.

Casos raros de eritema multiforme foram relatados durante o tratamento com Exjade®.

Erupções cutâneas (rash) podem aparecer durante o tratamento com Exjade®. Para os casos de erupções cutâneas (rash) de severidade leve ou moderada, Exjade® deve ser continuado sem ajuste de dose, uma vez que a erupção cutânea (rash) frequentemente se resolve espontaneamente. Para erupções cutâneas (rash) mais graves, onde a interrupção do tratamento pode ser necessária, Exjade® pode ser reintroduzido após resolução da erupção cutânea (rash) em uma dose menor, seguida por escalonamento gradual de dose.

### **Visão e audição**

Distúrbios auditivos (diminuição de audição) e oculares (opacidade de cristalino) foram reportados com o tratamento com Exjade® (vide “Reações adversas”). Testes auditivos e oftalmológicos (incluindo fundoscopia) são recomendados antes do início do tratamento com Exjade® e em intervalos regulares durante a terapia (a cada 12 meses). A redução ou interrupção da dose pode ser considerada, se estes distúrbios forem observados.

### **Outras considerações**

É recomendado que a ferritina sérica seja dosada todo mês para avaliação da resposta do paciente à terapia (vide “Posologia”). Em pacientes nos quais o nível de ferritina sérica atingiu o valor desejado (normalmente entre 500 e 1.000 microgramas/L), reduções de dose em etapas de 5 a 10 mg/kg devem ser consideradas para manter os níveis de ferritina sérica dentro da faixa alvo. Se a ferritina sérica cair consistentemente abaixo de 500 µg/L, a interrupção do tratamento deve ser considerada.

Assim como com outros quelantes de ferro, o risco de toxicidade de Exjade® pode ser aumentado quando doses mais altas são administradas inapropriadamente a pacientes com baixa sobrecarga de ferro ou com níveis de ferritina sérica que estejam levemente elevados.

O monitoramento mensal da ferritina sérica é recomendado para avaliar a resposta do paciente à terapia e evitar a superquelação. Recomenda-se monitoramento mais rigoroso dos níveis séricos de ferritina, bem como da função renal e hepática, durante os períodos de tratamento com doses elevadas e quando os níveis de ferritina sérica estiverem próximos do intervalo-alvo. A redução da dose pode ser considerada para evitar a superquelação (vide “Posologia e Modo de Usar”). Exjade® não foi associado com retardo no crescimento de crianças seguidas por até 5 anos em estudos clínicos com comprimidos para suspensão. Entretanto, como uma medida geral de precaução, o peso corpóreo e o crescimento longitudinal em pacientes pediátricos podem ser monitorados em intervalos regulares (a cada 12 meses).

Os comprimidos contêm lactose (1,1 mg de lactose para cada mg de deferasirox). Este medicamento não é recomendado para pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, de deficiência grave de lactase ou de má absorção de glicose-galactose.

### **Usos específicos**

#### **Gravidez, lactação, mulheres e homens com potencial reprodutivo**

##### **Gravidez**

##### **Resumo de risco**

Não estão disponíveis dados clínicos em mulheres grávidas expostas a deferasirox. Estudos em animais têm demonstrado alguma toxicidade reprodutiva em doses tóxicas para as mães (vide “Dados de segurança pré-clínicos”). O risco potencial para humanos não é conhecido.

Como uma precaução, é recomendado que Exjade® não seja usado durante a gravidez, a menos que claramente necessário.

Exjade® enquadra-se na categoria C de risco na gravidez.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

##### **Dados em animais**

O potencial de toxicidade para a reprodução foi avaliado em ratos e coelhos.

Estes estudos mostraram que deferasirox não foi teratogênico em ratos ou coelhos, mas causou aumento da frequência de variações esqueléticas e de ratos nascidos mortos com altas doses que foram altamente tóxicas para a mãe não sobrecarregada com ferro.

O deferasirox não causou outros efeitos na fertilidade ou reprodução.

##### **Lactação**

##### **Resumo de risco**

Não se sabe se o deferasirox é transferido para o leite humano.

Em estudos em animais, deferasirox foi demonstrado ser rápido e extensivamente transferido para o leite materno. Não foram observados efeitos na prole com doses não tóxicas de deferasirox para as mães. A lactação não é recomendada durante o tratamento com Exjade®.

#### **Mulheres e homens com potencial reprodutivo**

##### **Contracepção**

Deve-se ter precaução quando deferasirox for combinado com agentes contraceptivos hormonais que são metabolizados pela CYP3A4 devido a uma possível diminuição na eficácia dos agentes contraceptivos (vide “Interações medicamentosas”).

##### **Infertilidade**

Exjade® não afetou a fertilidade ou reprodução em estudos com ratos mesmo em doses tóxicas.

##### **Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas**

Não foram realizados estudos para avaliação dos efeitos de Exjade® sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas. Pacientes que apresentaram tontura, uma reação adversa incomum, devem ter cuidado ao dirigir veículos ou operar máquinas.

#### **Incompatibilidade**

A dispersão em bebidas gaseificadas ou leite não é recomendada devido à formação de espuma e lenta dispersão, respectivamente.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

### **Agentes que podem diminuir a exposição sistêmica ao Exjade®**

Em estudo com voluntários saudáveis, a administração concomitante de Exjade® (dose única de 30 mg/kg, comprimidos para suspensão) e rifampicina, potente indutor de UDP-glucosiltransferase (UGT) (dose repetida de 600 mg/dia) resultou em diminuição da exposição de deferasirox de 44% (IC de 90%: 37% - 51%). Desta forma, o uso concomitante de Exjade® com indutores potentes de UGT (ex.: rifampicina, fenitoína, fenobarbital, ritonavir) pode resultar na diminuição da eficácia de Exjade®. Se Exjade® e um indutor potente de UGT forem usados concomitantemente, aumentos na dose de Exjade® devem ser considerados baseando-se na resposta clínica à terapia.

### **Interação com alimentos**

A biodisponibilidade do deferasirox comprimidos para suspensão foi aumentada para uma extensão variável quando tomada ao longo da refeição. Embora a biodisponibilidade tenha sido quase dobrada quando Exjade® foi ingerido com refeições contendo alto teor de gordura, este aumento também variou de forma importante com outros teores de gordura e horários de ingestão de Exjade® com relação às refeições (vide “Farmacocinética: Absorção”). Como nos estudos pivotais, Exjade® foi administrado em pacientes com estômago vazio, recomenda-se que Exjade® deva ser tomado com o estômago vazio, pelo menos 30 minutos antes da refeição, e de preferência no mesmo horário todos os dias (vide “Posologia e modo de usar”).

### **Interação com midazolam e outros agentes metabolizados pelo CYP3A4**

Em um estudo com voluntários saudáveis, a administração concomitante de Exjade® comprimidos para suspensão e midazolam (um substrato do CYP3A4) resultou na diminuição da exposição de midazolam em 17% (IC de 90%: 8% - 26%). Na prática clínica, este efeito pode ser mais pronunciado. Portanto, devido à possível diminuição na eficácia, deve-se ter cautela quando deferasirox for combinado com substâncias metabolizadas pelo CYP3A4 (como ciclosporina, sinvastatina, contraceptivos hormonais).

### **Interação com repaglinida e outros agentes metabolizados pelo CYP2C8**

Em estudo com voluntários saudáveis, a administração concomitante de Exjade® (dose repetida de 30 mg/kg/dia, comprimidos para suspensão) com repaglinida, um substrato da CYP2C8 (dose única de 0,5 mg), resultou em aumento na AUC e  $C_{\max}$  de repaglinida de 131% (IC de 90%: 103% - 164%) e 62% (IC de 90%: 42% - 84%), respectivamente. Quando Exjade® e repaglinida são usados concomitantemente, deve ser feito monitoramento cuidadoso dos níveis de glicose. A interação entre Exjade® e outros substratos da CYP2C8, como paclitaxel, não pode ser excluída.

### **Interação com teofilina e outros agentes metabolizados pelo CYP1A2**

Em um estudo com voluntários saudáveis, a administração concomitante de Exjade® (dose repetida de 30 mg/kg/dia, comprimidos para suspensão) com teofilina, um substrato do CYP1A2 (dose única de 120 mg), resultou em aumento da AUC da teofilina em 84% (IC de 90%: 73% a 95%). A  $C_{\max}$  da dose única não foi afetada, mas um aumento da  $C_{\max}$  de teofilina deverá ocorrer com administração crônica. Quando Exjade® e teofilina são utilizados concomitantemente, o monitoramento da concentração de teofilina e uma possível redução da dose de teofilina devem ser considerados. Uma interação entre Exjade® e outros substratos de CYP1A2 pode ser possível.

### **Interação com bussulfano**

Com base nos relatórios da Literatura, a administração concomitante de deferasirox e bussulfano resultou em um aumento da exposição ao bussulfano (AUC). O aumento da AUC variou aproximadamente 40 a 150%. O mecanismo da interação permanece incerto. Deve-se precaução quando o deferasirox é combinado com bussulfano e as concentrações plasmáticas de bussulfano do paciente devem ser monitoradas.

### **Outras informações**

Não foram observadas interações entre Exjade® e digoxina em voluntários saudáveis.

A administração concomitante de Exjade® e vitamina C não foi estudada formalmente. As doses de vitamina C até 200 mg por dia não foram associadas com reações adversas.

O perfil de segurança de Exjade® em combinação com outros quelantes de ferro (deferoxamina, deferiprona) observado nos estudos clínicos, experiência pós-comercialização ou literatura publicada (conforme o caso) foi consistente com o caracterizado para monoterapia.

A administração concomitante de Exjade® e preparações antiácidas contendo alumínio não foi estudada formalmente. Embora deferasirox tenha uma afinidade mais baixa por alumínio que por ferro, comprimidos de Exjade® não devem ser tomados com preparações antiácidas contendo alumínio.

A administração concomitante de Exjade® com drogas que são conhecidas como ulcerogênicas potenciais, tais como AINEs, corticosteroides, ou bisfosfonatos orais, e o uso de Exjade® em pacientes recebendo anticoagulantes podem aumentar o risco de irritação gastrointestinal (vide “Advertências e precauções”).

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C).

O prazo de validade é de 36 meses a partir da data de fabricação.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

### **Aspecto físico**

Comprimido de 125 mg: comprimido para suspensão, branco a amarelado, redondo, plano, sem revestimento, com bordas chanfradas e impressão (NVR em uma face e J125 em outra);

Comprimido de 250 mg: comprimido para suspensão, branco a amarelado, redondo, plano, sem revestimento, com bordas chanfradas e impressão (NVR em uma face e J250 em outra);

Comprimido de 500 mg: comprimido para suspensão, branco a amarelado, redondo, plano, sem revestimento, com bordas chanfradas e impressão (NVR em uma face e J500 em outra).

### **Características organolépticas**

Sabor e odor característicos.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

### **Método de administração**

Exjade® deve ser tomado uma vez por dia com o estômago vazio pelo menos 30 minutos antes da refeição e, de preferência, no mesmo horário todos os dias. Os comprimidos são dispersíveis por agitação em um copo de água ou suco de laranja ou maçã (100 - 200 mL) até que uma fina suspensão seja obtida. Após a ingestão da suspensão, qualquer resíduo deve ser novamente disperso em um pequeno volume de água ou suco de laranja ou maçã e ingerido. Os comprimidos não devem ser mastigados ou engolidos inteiros. A dispersão em bebidas gaseificadas ou leite não é recomendada devido à formação de espuma e à demora para dispersão, respectivamente.

### **Posologia**

Recomenda-se que a terapia com Exjade® seja iniciada após a transfusão de aproximadamente 20 unidades (aproximadamente 100 mL/kg) de bolsas de hemácias ou quando há evidência de sobrecarga crônica de ferro por avaliação clínica (p. ex. ferritina sérica > 1000 microgramas/L). As doses (em mg/kg) devem ser calculadas e arredondadas para um número mais próximo de comprimidos inteiros.

A terapia com agentes quelantes de ferro tem o objetivo de remover a quantidade de ferro administrada nas transfusões e, quando necessário, reduzir a carga de ferro existente. A decisão de remover o acúmulo de ferro deve ser individualizada com base no benefício clínico já comprovado e nos riscos da terapia de quelação.

### **Dose inicial**

A dose diária inicial de Exjade® é de 20 mg/kg de peso corpóreo.

Uma dose diária inicial de 30 mg/kg pode ser considerada para pacientes recebendo mais que 14 mL/kg/mês de hemácias (aproximadamente mais de 4 unidades/mês para um adulto) e para aqueles cujo objetivo é reduzir a sobrecarga de ferro.

Uma dose inicial de 10 mg/kg pode ser considerada para pacientes recebendo menos que 7 mL/kg/mês de hemácias (aproximadamente menos de 2 unidades/mês para um adulto) e para aqueles cujo objetivo é a manutenção do nível de ferro no organismo.

Para pacientes que já estão bem controlados com o tratamento com desferroxamina, uma dose inicial de Exjade® equivale numericamente à metade da dose de desferroxamina administrada [por ex.: um paciente recebendo 40 mg/kg/dia de desferroxamina, por 5 dias na semana (ou equivalente), pode ser transferido para o tratamento com Exjade® utilizando uma dose inicial de 20 mg/kg/dia].

### **Ajuste de dose**

Recomenda-se que a ferritina sérica seja monitorada todo mês e que a dose de Exjade® seja ajustada, se necessário, a cada 3 a 6 meses, baseando-se na tendência da ferritina sérica. Ajustes de dose podem ser feitos por etapas de 5 a 10 mg/kg e de acordo com as respostas individuais dos pacientes e seus objetivos terapêuticos (manutenção ou redução da

sobrecarga de ferro). Em pacientes não controlados adequadamente com doses de 30 mg/kg (por exemplo, níveis de ferritina sérica persistentemente acima de 2.500 microgramas/L, e não mostrando uma tendência decrescente ao longo do tempo) doses de até 40 mg/kg podem ser consideradas. As doses acima de 40 mg/kg não são recomendadas porque há somente experiências limitadas com doses acima deste nível.

Em pacientes nos quais o nível de ferritina sérica atinge o valor desejado (geralmente entre 500 e 1.000 microgramas/L), reduções de doses em etapas de 5 a 10 mg/kg devem ser consideradas até a manutenção do nível de ferritina sérico dentro do intervalo desejado e minimizar o risco de superquelação (vide “Advertências e Precauções”). Se a ferritina sérica cair consistentemente abaixo de 500 microgramas/L, deve ser considerada a interrupção do tratamento. Como ocorre com outros quelantes de ferro, o risco de toxicidade de Exjade® pode ser aumentado quando pacientes com baixa carga de ferro ou com níveis de ferritina sérica ligeiramente elevados recebem doses mais altas inapropriadamente (vide “Advertências e precauções”).

As doses recomendadas estão apresentadas na Tabela 5.

**Tabela 5 Sobrecarga de ferro transfusional: Doses recomendadas**

	<b>EXJADE®</b> Comprimidos para suspensão	<b>Transfusões</b>	<b>Ferritina sérica</b>
Dose inicial	20 mg/kg/dia	Após 20 unidades (cerca de 100 mL/kg) de bolsas de hemácias	>1,000 µg/L
Dose inicial alternativa	30 mg/kg/dia	>14 mL/kg/mês de bolsa de hemácias (aprox. >4 unidades/mês para um adulto)	ou
	10 mg/kg/dia	<7 mL/kg/mês de bolsa de hemácias (aprox. <2 unidades/mês para um adulto)	
Para pacientes bem administrados com deferoxamina*	Metade da dose de deferoxamina		
Etapas de ajuste (cada 3 a 6 meses)	Aumento 5 a 10 mg/kg/dia Até 40 mg/kg/dia		>2,500 µg/L
	Redução 5 a 10 mg/kg/dia Quando o objetivo é atingido		500 a 1,000 µg/L
Dose máxima	40 mg/kg/dia		
Considerar a interrupção da dose			<500 µg/L

\*Conversão de dose (explicação mais detalhada na Tabela 6)

As informações sobre a conversão de dose entre comprimidos para suspensão com a deferoxamina, são mostradas na Tabela 6 abaixo.

**Tabela 6 Conversão de dose**

<b>Dose de deferoxamina**</b>	<b>Dose diária de EXJADE® Comprimidos para suspensão</b>
10 mg/kg	5 mg/kg
20 mg/kg	10 mg/kg
30 mg/kg	15 mg/kg
40 mg/kg	20 mg/kg

<b>Dose de deferoxamina**</b>	<b>Dose diária de EXJADE® Comprimidos para suspensão</b>
50 mg/kg	25 mg/kg
60 mg/kg	30 mg/kg
Não aplicável*	35 mg/kg
Não aplicável*	40 mg/kg

\* Não recomendado na bula de deferoxamina

\*\* Para pacientes já bem administrado em tratamento com deferoxamina

### **Populações especiais**

#### **- Pacientes com insuficiência renal**

O tratamento com Exjade® deve ser usado com cautela em pacientes com níveis de creatinina sérica acima do limite para a idade. Deve-se ter cautela especialmente ao ser usado em pacientes com clearance (depuração) de creatinina entre 40 e 60 mL/min, particularmente nos casos em que há fatores de risco adicionais que podem comprometer a função renal, tais como medicações concomitantes, desidratação, ou infecções graves. As recomendações de dosagem inicial para pacientes com insuficiência renal são as mesmas descritas acima. A creatinina sérica deve ser monitorada mensalmente em todos os pacientes e, se necessário, doses diárias podem ser reduzidas em 10 mg/kg (vide “Advertências e precauções”).

#### **- Pacientes com insuficiência hepática**

Exjade® foi estudado em um ensaio clínico em pacientes com insuficiência hepática. Para pacientes com insuficiência hepática moderada (Child-Pugh B), a dose inicial deve ser reduzida em aproximadamente 50%. Exjade® não deve ser utilizado em pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh C) (vide “Advertências e precauções” e “Farmacocinética - Populações Especiais”).

A função hepática em todos os pacientes deve ser monitorada antes de iniciar o tratamento, a cada 2 semanas durante o primeiro mês e depois mensalmente (vide “Advertências e precauções”).

#### **- Pacientes pediátricos**

As recomendações de dosagem para pacientes pediátricos são as mesmas para pacientes adultos. Recomenda-se que a ferritina sérica seja monitorada mensalmente para avaliar a resposta do paciente à terapia e minimizar o risco de superquelação (vide “Advertências e Precauções”). Mudanças no peso de pacientes pediátricos ao longo do tempo devem ser consideradas no cálculo da dose.

#### **- Pacientes idosos**

As recomendações de dosagem para pacientes idosos são as mesmas descritas acima.

Em estudos clínicos, pacientes idosos tiveram uma frequência maior de reações adversas do que pacientes mais jovens e devem ser monitorados cautelosamente para reações adversas que podem requerer o ajuste de dose.

**Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.**

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

As reações mais frequentes reportadas durante o tratamento crônico com Exjade® comprimidos para suspensão em pacientes adultos e pediátricos incluem distúrbios gastrointestinais em aproximadamente 26% dos pacientes (principalmente náusea, vômito, diarreia ou dor abdominal), e erupção cutânea (rash) em aproximadamente 7% dos pacientes. Estas reações são dose-dependentes, na maioria das vezes leves a moderadas, geralmente transitórias e, na sua maior parte, se resolvem até mesmo se o tratamento for continuado. Aumentos leves, não progressivos, da creatinina sérica, na maioria das vezes dentro dos limites normais, ocorrem em aproximadamente 36% dos pacientes. Estes são dose-dependentes, que frequentemente se resolvem espontaneamente e, algumas vezes, podem ser aliviados pela redução de dose (vide “Advertências”).

Em estudos clínicos com pacientes com sobrecarga de ferro devido a transfusões de sangue, foram reportadas elevações de transaminases hepáticas em aproximadamente 2% dos pacientes. Não houve dependência na dose e a maioria destes pacientes tinha níveis elevados antes de receber Exjade®. Elevações de transaminases maiores do que 10 vezes o limite superior da normalidade, sugerindo hepatite, foram incomuns (0,3%). Houve relatos pós-comercialização de falência hepática em pacientes tratados com Exjade®. A maioria dos relatos de falência hepática envolveram pacientes com comorbidades significativas, incluindo cirrose hepática e falência múltipla de órgãos; casos fatais foram relatados em alguns destes pacientes.

Diminuição da acuidade auditiva (principalmente sons de alta frequência) e opacidade do cristalino (catarata prematura) foram incomumente observados em pacientes tratados com Exjade®, assim como ocorre com outros quelantes de ferro (vide “Advertências e precauções”).

As seguintes reações adversas, listadas na Tabela 4, foram relatadas em estudos clínicos após tratamento com Exjade®. As reações adversas foram classificadas abaixo usando a seguinte convenção: muito comum ( $\geq 1/10$ ); comum ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); incomum ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); muito raro ( $< 1/10.000$ ). Dentro de cada grupo de frequência, reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

Tabela resumida de reações adversas de estudos clínicos

Tabela 4 - Reações adversas relatadas nos estudos clínicos

**Distúrbios psiquiátricos**

incomum: ansiedade, distúrbios do sono

**Distúrbios do sistema nervoso**

comum: cefaleia

incomum: tontura

**Distúrbios visuais**

incomum: catarata, maculopatia

rara: neurite óptica

**Distúrbios auditivos e do labirinto**

incomum: surdez

**Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais**

incomum: dor na laringe

**Distúrbios gastrintestinais**

comum: diarreia, constipação, vômito, náusea, dor abdominal, distensão abdominal, dispepsia

incomum: hemorragia gastrointestinal, úlcera gástrica (incluindo úlceras múltiplas), úlcera duodenal, gastrite, pancreatite aguda

rara: esofagite

**Distúrbios hepatobiliares**

comum: aumento de transaminases

incomum: hepatite, colestase

**Distúrbios da pele e de tecidos subcutâneos**

comum: erupção cutânea (rash), prurido

incomum: distúrbios de pigmentação

rara: eritema multiforme, reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS)

**Distúrbios renais e urinários**

muito comum: aumento de creatinina sérica

comum: proteinúria

incomum: disfunção tubular renal (síndrome de Fanconi)

**Distúrbios gerais e condições do local de administração**

incomum: pirexia, edema, fadiga

Lista de reações adversas de relatos espontâneos pós-comercialização

Reações adversas relatadas espontaneamente, apresentadas na Tabela 5, foram reportadas voluntariamente e nem sempre é possível estabelecer uma frequência confiável ou uma relação causal com a exposição à droga.

Tabela 5 - Reações adversas derivadas de relatos espontâneos (frequência não conhecida)

**Distúrbios do sistema imunológico**

Reações de hipersensibilidade (incluindo reações anafiláticas e angioedema).

**Distúrbios gastrintestinais**

Perfuração gastrointestinal

**Distúrbios hepatobiliares**

Falência hepática

**Distúrbios da pele e de tecidos subcutâneos**

Síndrome de Stevens-Johnson, vasculite de hipersensibilidade, urticária, alopecia, necrólise epidérmica tóxica (NET).

**Distúrbios renais e urinários**

Necrose tubular renal, falência renal aguda (na maioria, aumentos de creatinina sérica  $\geq 2$  vezes o limite superior da normalidade e, geralmente, reversível após interrupção do tratamento); nefrite tubulointersticial.

**Descrição das reações adversas selecionadas**

### **Citopenias**

Após a comercialização, ocorreram relatos (ambos espontâneos e de estudos clínicos) de citopenias, incluindo neutropenia, trombocitopenia, e anemia agravada em pacientes tratados com Exjade®. A maioria destes pacientes tinham distúrbios hematológicos pré-existent, que são frequentemente associados à falência medular (vide “Advertências e precauções”). A relação destes episódios com o tratamento com Exjade® é incerta.

### **Pancreatite**

Casos de pancreatite aguda grave foram observados com e sem condições biliares subjacentes documentadas.

### **População pediátrica**

Tubulopatia renal foi relatada em pacientes tratados com Exjade®. A maioria destes pacientes eram crianças e adolescentes com beta-talassemia e níveis de ferritina sérica < 1.500 micrograma/L.

Em um estudo observacional de 5 anos no qual 267 crianças com idade de 2 a < 6 anos (no momento da inscrição) com hemossiderose transfusional receberam Exjade®, não foram encontrados dados inesperados de segurança em relação a eventos adversos (EAs) ou alterações laboratoriais. Aumento da creatinina sérica em > 33% e acima do limite superior do normal (LSN) em ≥ 2 ocasiões consecutivas foi observado em 3,1% das crianças e elevação de alanina aminotransferase (ALT) maior do que 5 vezes o LSN foi relatada em 4,3% das crianças. As reações adversas mais frequentemente observadas relatadas com suspeita de relação com o medicamento estudado foram o aumento da ALT (21,1%), aumento da aspartato aminotransferase (AST, 11,9%), vômitos (5,4%), erupção cutânea (5,0%), aumento da creatinina no sangue (3,8 %), dor abdominal (3,1%) e diarreia (1,9%). O crescimento e desenvolvimento globais não foram afetados nesta população pediátrica.

**Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

### **10. SUPERDOSE**

Casos de superdose (de 2 a 3 vezes a dose prescrita por várias semanas) foram relatados. Um dos casos, resultou em hepatite subclínica que foi resolvida sem conseqüências a longo prazo após a interrupção da dose. Doses únicas de 80 mg/kg em pacientes talassêmicos com sobrecarga de ferro foram toleradas, sendo observados somente náusea leve e diarreia. Doses únicas até 40 mg/kg em indivíduos normais foram bem toleradas.

Os primeiros sinais de overdose aguda são os efeitos digestivos, como dor abdominal, diarreia, náusea e vômito. Foram notificados distúrbios hepáticos e renais, incluindo casos de enzimas hepáticas e aumento da creatinina com a recuperação após a descontinuação do tratamento. Uma dose única administrada erroneamente de 90 mg/kg levou à síndrome de Fanconi, a qual foi resolvida após o tratamento.

Não há antídoto específico para o deferasirox. Podem ser indicados procedimentos padrões para o tratamento de superdose (por exemplo, indução de êmese ou lavagem gástrica), bem como tratamento sintomático, conforme clinicamente apropriado.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

### **DIZERES LEGAIS**

MS – 1.0068.1040

Farm. Resp.: Flavia Regina Pegorer – CRF-SP 18.150

#### **Importado por:**

Novartis Biociências S.A.  
Av. Prof. Vicente Rao, 90  
São Paulo - SP  
CNPJ:56.994.502/0001-30  
Indústria Brasileira

**Fabricado por:** Novartis Pharma Stein AG, Stein, Suíça

® = Marca registrada de Novartis AG, Basileia, Suíça.

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**



CDS 24.07.19.  
2019-PSB/GLC-1065-s  
VPS10

### Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
13/08/2013	0668660/13-5	MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- O que devo saber antes de usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP2	- 125 MG COM DISP CT BL AL/AL x 28 - 250 MG COM DISP CT BL AL/AL x 28
							- Advertências e precauções - Reações adversas	VPS2	- 500 MG COM DISP CT BL AL/AL x 28
06/03/2014	0161438/14-0	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/03/2014	0161438/14-0	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/03/2014	- Dizeres Legais	VP3	- 125 MG COM DISP CT BL AL/AL x 28 - 250 MG COM DISP CT BL AL/AL x 28
							- Dizeres Legais	VPS3	- 500 MG COM DISP CT BL AL/AL x 28
02/06/2014	0435992/14-5	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/06/2014	0435992/14-5	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/06/2014	- Identificação do medicamento	VP4	- 125 MG COM DISP CT BL AL/AL x 28 - 250 MG COM DISP CT BL AL/AL x 28
							- Identificação do medicamento	VPS4	- 500 MG COM DISP CT BL AL/AL x 28
28/10/2014	0966457/14-2	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/10/2014	0966457/14-2	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/10/2014	- Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP5	- 125 MG COM DISP CT BL AL/AL x 28 - 250 MG COM DISP CT BL AL/AL x 28
							- Advertências e precauções - Reações adversas	VPS5	- 500 MG COM DISP CT BL AL/AL x 28
16/12/2015	1099554/15-4	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de	16/12/2015	1099554/15-4	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de	16/12/2015	- O que devo saber antes de usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP6	- 125 MG COM DISP CT BL AL/AL x 28 - 250 MG COM DISP CT BL AL/AL

Exjade / Comprimidos para suspensão / 125 mg / 250 mg / 500mg

		Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12			Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		- Advertências e precauções - Interações medicamentosas - Reações adversas	VPS6	x 28 - 500 MG COM DISP CT BL AL/AL x 28
27/07/2017	1569630/17-8	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/07/2017	1569630/17-8	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/07/2017	- Como este medicamento funciona? - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP7	- 125 MG COM DISP CT BL AL/AL x 28 - 250 MG COM DISP CT BL AL/AL x 28
							- Advertências e precauções - Interações medicamentosas - Cuidados e armazenamento do medicamento - Posologia e modo de usar - Reações adversas	VPS7	- 500 MG COM DISP CT BL AL/AL x 28
10/08/18	0793801182	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/08/18	0793801182	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/08/18	- O que devo saber antes de usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP8	- 125 MG COM DISP CT BL AL/AL x 28 - 250 MG COM DISP CT BL AL/AL x 28
							- Interações Medicamentosas	VPS8	- 500 MG COM DISP CT BL AL/AL x 28
21/08/19	2025362191	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/08/19	2025362191	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/08/19	- O que devo saber antes de usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar? - O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento?	VP9	- 125 MG COM DISP CT BL AL/AL x 28 - 250 MG COM DISP CT BL AL/AL x 28
							- Características farmacológicas - Advertências e precauções - Posologia e modo de usar - Reações adversas - Superdose	VPS9	- 500 MG COM DISP CT BL AL/AL x 28
20/01/21	NA	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no	20/01/21	NA	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no	20/01/21	- Apresentações - Composição - Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?	VP10	- 125 MG COM DISP CT BL AL/AL x 28 - 250 MG COM DISP CT BL AL/AL x 28

Exjade / Comprimidos para suspensão / 125 mg / 250 mg / 500mg

		Bulário RDC 60/12			Bulário RDC 60/12	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Apresentações</li> <li>- Composição</li> <li>- Características farmacológicas</li> <li>- Advertências e precauções</li> <li>- Interações medicamentosas</li> <li>- Cuidados de armazenamento do medicamento</li> <li>- Posologia e modo de usar</li> <li>- Reações adversas</li> </ul>	VPS10	- 500 MG COM DISP CT BL AL/AL x 28
--	--	-------------------	--	--	-------------------	---	-------	---------------------------------------

Exjade / Comprimidos para suspensão / 125 mg / 250 mg / 500mg

**Exjade<sup>®</sup>**  
**(deferasirox)**

Novartis Biociências SA  
Comprimidos para Suspensão

125 mg, 250 mg e 500 mg

Bula Profissional  
Ministério da Saúde

**EXJADE®**

deferasirox

**APRESENTAÇÕES**

Exjade® 125 mg, 250 mg e 500 mg – embalagens contendo 28 comprimidos para suspensão.

**VIA ORAL**
**USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS DE IDADE**
**COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido para suspensão de Exjade® contém 125 mg, 250 mg ou 500 mg de deferasirox.

Excipientes: lactose monoidratada, crospovidona, povidona, laurilsulfato de sódio, celulose microcristalina, dióxido de silício e estearato de magnésio.

**INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**
**1. INDICAÇÕES**

Exjade® é indicado para o tratamento de sobrecarga crônica de ferro devido à transfusões de sangue (hemossiderose transfusional) em pacientes adultos e pediátricos (com 2 anos de idade ou mais).

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

Um estudo de fase III controlado, aberto e randomizado com comparador ativo para comparar Exjade® e Desferal® (desferroxamina) foi conduzido em pacientes com beta-talassemia e hemossiderose transfusional. Pacientes com idade maior ou igual a 2 anos foram randomizados à razão de 1:1 para receber Exjade® oral nas doses iniciais de 5, 10, 20 ou 30 mg/kg uma vez ao dia ou Desferal® (desferroxamina) subcutâneo nas doses iniciais de 20 a 60 mg/kg por pelo menos 5 dias por semana, baseados na concentração de ferro hepático (CHF) inicial (2 a 3, &gt; 3 a 7, &gt; 7 a 14 e &gt; 14 mg de Fe/g de peso seco). Foi permitido que pacientes randomizados para desferroxamina que tiveram valores de CHF &lt; 7 mg de Fe/g de peso seco continuassem em sua dose prévia de desferroxamina, mesmo que a dose fosse maior do que aquela estabelecida no protocolo.

 A CHF foi avaliada no início da terapia e após 12 meses por biopsia hepática ou não invasivamente por susceptometria biomagnética. A taxa de sucesso, o desfecho primário de eficácia, foi definido com uma redução na CHF de  $\geq 3$  mg de Fe/g de peso seco para valores iniciais  $\geq 10$  mg de Fe/g de peso seco, redução de valores iniciais entre 7 e < 10 para < 7 mg de Fe/g de peso seco, ou manutenção ou redução para valores iniciais de < 7 mg de Fe/g de peso seco. Exjade® seria declarado como não inferior à desferroxamina se o limite inferior do intervalo de confiança de 95% (*two-sided*) da diferença nas taxas de sucesso fosse acima de -15%.

 No total, 586 pacientes foram randomizados. As características demográficas foram bem balanceadas. Entre os pacientes, 51% tinham < 16 anos de idade. As taxas globais de sucesso foram de 52,9% para Exjade® e 66,4% para desferroxamina com uma diferença de -13,5 nas taxas de sucesso e um IC de 95% de [-21,6 a -5,4]. A não inferioridade à desferroxamina não foi atingida porque o limite inferior do IC foi abaixo de -15%. Isto foi atribuído ao desequilíbrio da dose estabelecida no protocolo em relação à dose real nas duas *coortes* de doses mais baixas do braço da desferroxamina (Tabela 1). No entanto, a não inferioridade foi demonstrada no grupo de pacientes com níveis iniciais de CHF  $\geq 7$  mg de Fe/g de peso seco que foram alocados para grupos de doses maiores (doses de Exjade® de 20 ou 30 mg/kg e doses de desferroxamina  $\geq 35$  mg/kg). As taxas de sucesso com Exjade® e desferroxamina foram de 58,6% e 58,9%, respectivamente, e o limite inferior do IC de 95% (-10,2%) foi acima do limite de não inferioridade de -15%.

 Em pacientes com CHF  $\geq 7$  mg de Fe/g de peso seco que foram tratados com Exjade® 20 a 30 mg/kg por dia foi observada uma redução estatisticamente significativa na CHF inicial ( $-5,3 \pm 8,0$  mg de Fe/g de peso seco,  $p < 0,001$ , teste t) que não foi estatisticamente diferente da desferroxamina ( $-4,3 \pm 5,8$  mg de Fe/g de peso seco,  $p = 0,367$ ). Os efeitos doses-dependentes na ferritina sérica e na razão de ferro excretado/recebido nas doses de Exjade® de 5 a 30 mg/kg também foram observados (Tabela 1).

Tabela 1 - Razão de ferro excretado/recebido e mudança nos níveis de ferritina sérica no início e com 1 ano de tratamento no estudo de eficácia primária

Dose recomendada no protocolo (mg/kg/dia)		Dose média real prescrita (mg/kg/dia)		Proporção de ferro excretado/recebido		Níveis de ferritina sérica ( $\mu\text{g/L}$ ). Mudança média a partir da inicial $\pm$ SD	
Exjade®	desferroxamina	Exjade®	desferroxamina	Média Exjade® $\pm$ SD (n)	Média desferroxamina $\pm$ SD (n)	Média Exjade® $\pm$ SD (n)	Média desferroxamina $\pm$ SD (n)
5	20 - 30	$6,2 \pm 1,6$	$33,9 \pm 9,9$	$0,58 \pm 0,328$	$0,95 \pm 0,101$	$+1189 \pm 700$	$+211 \pm 459$

				(15)	(13)	(15)	(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)

Um segundo estudo de fase II, aberto e não comparativo, de eficácia e segurança de Exjade® administrado por um ano para pacientes com anemias crônicas e hemossiderose transfusional não tratáveis com desferroxamina também foi conduzido. Os pacientes receberam 5, 10, 20 ou 30 mg/kg por dia de Exjade® baseados na CHF inicial. O objetivo principal foi demonstrar uma taxa de sucesso significativamente maior do que 50% com Exjade®.

Um total de 184 pacientes foram tratados neste estudo: 85 pacientes com beta-talassemia e 99 pacientes com outras anemias congênicas ou adquiridas (síndromes mielodisplásicas, n = 47; síndrome de *Blackfan-Diamond*, n = 30; outras, n = 22). Entre os pacientes, 19% tinham < 16 anos e 16% tinham ≥ 65. Trinta e sete pacientes não receberam terapia prévia de quelação. Na população total, a taxa de sucesso (50,5%) não foi estatisticamente maior do que 50%. Isto foi atribuído ao fato que as doses de 5 e 10 mg/kg foram insuficientes para a taxa de ferro que estava sendo recebido por transfusões sanguíneas. No entanto, em pacientes com CHF ≥ 7 mg de Fe/g de peso seco para os quais a CHF inicial e ao final do estudo estavam disponíveis e que receberam Exjade® 20 a 30 mg/kg por dia, a taxa de sucesso foi 58,5% [p = 0,022 (50,3; 66,6)] e houve uma redução estatisticamente significativa na CHF absoluta do início ao final do estudo (-5,5 ± 7,4 mg de Fe/g de peso seco, p < 0,001, teste t). Houve também um efeito dose-dependente na ferritina sérica e na razão de ferro excretado/recebido nas doses de 5 a 30 mg/kg por dia.

Um terceiro estudo foi conduzido em pacientes com doença falciforme e hemossiderose transfusional. Este estudo foi um estudo de fase II, aberto, randomizado, de segurança e eficácia de Exjade® comparado à desferroxamina, administrados por um ano. Os pacientes foram randomizados para Exjade® nas doses de 5, 10, 20 ou 30 mg/kg por dia ou desferroxamina subcutânea nas doses de 20 a 60 mg/kg por dia por 5 dias por semana de acordo com a CHF inicial.

Um total de 195 pacientes foram tratados no estudo: 132 com Exjade® e 63 com desferroxamina. 44% dos pacientes tinham < 16 anos e 91% eram negros. No final do estudo, a mudança média na CHF na população *per protocolo-1* (PP-1), que consistiu de pacientes que tiveram pelo menos uma avaliação de CHF após o início do estudo, foi -1,3 mg de Fe/g de peso seco para pacientes recebendo Exjade® (n = 113) e -0,7 mg de Fe/g de peso seco para pacientes recebendo desferroxamina (n = 54).

Um subestudo cardíaco foi conduzido como parte de um estudo de fase IV. O subestudo cardíaco foi de um ano, de braço único, aberto e prospectivo, e incluíram duas *coortes* de pacientes beta-talassêmicos com sobrecarga de ferro grave com valores de fração de ejeção de ventrículo esquerdo (LVEF) ≥ 56%. Foram estudados 114 pacientes com valores iniciais de T2\* > 5 a < 20 ms, indicando siderose miocárdica (*coorte* de tratamento) e 78 pacientes com T2\* cardíaco ≥ 20 ms, indicando depósito de ferro cardíaco sem significância clínica (*coorte* de prevenção). Na *coorte* de tratamento, a dose inicial de deferasirox foi 30 mg/kg/dia, com escalonamento até o máximo de 40 mg/kg/dia. Na *coorte* de prevenção, a dose inicial foi 20-30 mg/kg/dia, com escalonamento até o máximo de 40 mg/kg/dia. O objetivo principal do subestudo cardíaco foi a mudança no T2\* em um ano. Na *coorte* de tratamento, o T2\* (média geométrica ± coeficiente de variação) aumentou significativamente do valor inicial de 11,2 ms ± 40,5% para 12,9 ms ± 49,5%, representando uma melhora significativa de 16% (p < 0,0001). Na *coorte* de tratamento, foi observada melhora no T2\* em 69,5% dos pacientes e estabilização de T2\* em 14,3% dos pacientes. A LVEF permaneceu estável e dentro da variação normal: 67,4 ± 5,7% a 67,1 ± 6,0%. Na *coorte* de prevenção, o T2\* cardíaco permaneceu dentro da faixa normal e não mudou do valor inicial de 32,0 ms ± 25,6% a 32,5 ms ± 25,1% (+2%; p = 0,565), indicando que o tratamento diário com deferasirox pode prevenir sobrecarga de ferro cardíaca em pacientes com beta-talassemia com história de exposição transfusional alta e regular, e com transfusões em andamento.

Pacientes na *coorte* de tratamento do estudo de 1 ano tiveram a opção de participar em duas extensões de 1 ano. Durante o período de 3 anos de tratamento, houve melhora estatisticamente significativa (p < 0,0001), progressiva e clinicamente relevante na média geométrica do T2\* cardíaco a partir do inicial no geral, no subgrupo com sobrecarga de ferro grave, o qual está associado a alto risco de insuficiência cardíaca (T2\* > 5 a < 10 ms), e no subgrupo com sobrecarga de ferro leve a moderada (T2\* 10 a < 20 ms) (Tabela 2). Usando a taxa da média geométrica, o aumento de T2\* foi de 43% acima do inicial em todos os pacientes, 37% acima do inicial no subgrupo de T2\* > 5 a < 10 ms, e 46% acima do inicial no subgrupo de T2\* 10 a < 20 ms). O tratamento contínuo com Exjade® por até 3 anos em doses > 30 mg/kg/dia reduziu efetivamente o ferro cardíaco em pacientes com talassemia maior com siderose miocárdica, como mostrado pelo número de pacientes que tiveram seus T2\* normalizados ou melhorados a uma categoria associada a menor risco de insuficiência cardíaca (Tabela 3).

**Tabela 2 – Média Geométrica de T2\* (ms) no início e no final dos anos 1, 2 e 3**

Subgrupo inicial de T2* cardíaco	Início (Ano 0)	Fim do estudo inicial (Ano 1)	Fim da E1 (Ano 2)	Fim da E2 (Ano 3)
Geral	11,20 (n = 105)	1312,9 (n = 105)	14,79 (n = 95)	17,12 (n = 68)
T2* > 5 a < 10 ms	7,39 (n = 41)	8,15 (n = 41)	8,71 (n = 35)	10,53 (n = 24)
T2* 10 a < 20 ms	14,62 (n = 64)	17,39 (n = 64)	20,13 (n = 60)	22,32 (n = 44)

E1 = Final da primeira extensão de 1 ano

E2 = Final da segunda extensão de 1 ano

**Tabela 3 – Tabela de transição do T2\* cardíaco inicial até o fim da E2 (ano 3)**

Subgrupo inicial de T2* cardíaco	Início n (%)	< 5 ms n (%)	5 - < 10 ms n (%)	10 - < 20 ms n (%)	≥ 20 ms n (%)	Faltantes 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 os pacientes (n = 101)	101 (100,0)	1 (1,0)	22 (21,8)	31 (30,7)	41 (40,6)	6 (5,9)

### Referências Bibliográficas

1. Report C1670A0107, A randomized, comparative, open-label phase III trial on efficacy and safety of long-term treatment with ICL670 (5 to 40 mg/kg/day) in comparison with deferoxamine (20 to 60 mg/kg/day) in  $\beta$ -thalassemia patients with transfusional hemosiderosis, 5, 5.3.5.1, 5100.
2. Report C1670A0108, A multi-center, open-label, non-comparative, phase II trial on efficacy and safety of ICL670 (5 - 40 mg/kg/day) given for at least 1 year to patients with chronic anemias and transfusional hemosiderosis unable to be treated with deferoxamine, 5, 5.3.5.2, 2878.
3. Report C1670A0109 interim report, A randomized, multicenter, open label, phase II study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics and the effects on liver iron concentration of repeated doses of 10 mg/kg/day of ICL670 relative to deferoxamine in sickle cell disease patients with transfusional hemosiderosis, 5, 5.3.5.1, 14165.
4. Report C1670A0109 – A randomized, multicenter, open label, phase II study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics and the effects on liver iron concentration of repeated doses of 10 mg/kg/day of ICL670 relative to deferoxamine in sickle cell disease patients with transfusional hemosiderosis. 21 Dec 05.
5. Clinical Expert Statement on EXJADE® (deferasirox) - Cardiac Data (cardiac sub-study – C1670A2409). Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, New Jersey, USA. 27 Apr 09.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Características farmacológicas

Grupo farmacoterapêutico: agente quelante de ferro, código ATC V03AC03.

#### Mecanismo de ação

O deferasirox é um quelante ativo oral que é altamente seletivo para ferro (III). É um agente tridentado que se liga ao ferro com alta afinidade na proporção 2:1. O deferasirox promove excreção de ferro, principalmente nas fezes. O deferasirox tem uma baixa afinidade por zinco e cobre, não alterando os níveis séricos destes metais.

### **Farmacodinâmica**

Em um estudo de balanço metabólico de ferro em pacientes adultos talassêmicos com sobrecarga de ferro, Exjade® em doses diárias de 10, 20 e 40 mg/kg induziu média de excreção líquida de 0,119; 0,329 e 0,445 mg de Fe/kg de peso corpóreo por dia, respectivamente.

Exjade® foi investigado em pacientes adultos e pediátricos (com 2 anos de idade ou mais) com sobrecarga crônica de ferro devido à transfusões sanguíneas. As condições clínicas que requeriam transfusão foram beta-talassemia, anemia falciforme e outras anemias congênitas e adquiridas (síndromes mielodisplásticas, síndrome de *Blackfan-Diamond*, anemia aplástica e outras anemias raras).

O tratamento diário com Exjade® nas doses de 20 e 30 mg/kg por um ano em pacientes adultos e pediátricos politransfundidos com beta-talassemia levou a reduções em indicadores de ferro corpóreo total; a concentração de ferro hepático foi reduzida em aproximadamente -0,4 e -8,9 mg de Fe/g de tecido hepático (peso seco da biópsia) em média, respectivamente, e a ferritina sérica foi reduzida em aproximadamente -36 e -926 micrograma/L em média, respectivamente. Nestas mesmas doses, as razões de excreção de ferro: consumo de ferro foram de 1,02 (indicando balanço líquido de ferro) e 1,67 (indicando remoção líquida de ferro), respectivamente. Exjade® induziu respostas similares em pacientes com sobrecarga de ferro devido a outras anemias. Doses diárias de 10 mg/kg por um ano mantiveram os níveis de ferro hepático e de ferritina sérica e induziram o balanço líquido de ferro em pacientes recebendo transfusões eventuais ou transfusão de troca de hemácias (vide “Posologia e Modo de usar”). A ferritina sérica avaliada mensalmente refletiu as mudanças na concentração de ferro hepático, indicando que tendências na ferritina sérica podem ser usadas para monitorar a resposta à terapia.

Em pacientes com acúmulo cardíaco de ferro (MRI T2\* < 20 ms), o tratamento com Exjade® mostrou remover o ferro cardíaco, demonstrado por melhora progressiva nos valores de T2\* durante 3 anos de observação. Em pacientes sem acúmulo cardíaco, Exjade® mostrou prevenir o acúmulo cardíaco de ferro de modo clinicamente relevante (manutenção de T2\* > 20 ms) durante 1 ano de observação, embora houvesse significativa exposição a transfusões sanguíneas.

### **Farmacocinética**

#### **- Absorção**

O deferassirox é absorvido após administração oral com um tempo mediano para a concentração plasmática máxima ( $t_{máx}$ ) de aproximadamente 1,5 a 4 horas. A biodisponibilidade absoluta (AUC) do deferassirox de Exjade® comprimidos é de aproximadamente 70% comparada a uma dose intravenosa. A exposição total (AUC) foi aproximadamente dobrada quando administrado junto com um jejum gorduroso (conteúdo de gordura > 50% das calorias), e por aproximadamente 50% quando administrado junto com um jejum convencional. A biodisponibilidade (AUC) do deferassirox foi moderadamente elevada (aproximadamente 13 a 25%) quando administrado 30 minutos antes das refeições com conteúdo normal ou alto de gordura. A exposição total (AUC) do deferassirox após administração dos comprimidos para suspensão em suco de laranja ou maçã foi equivalente à exposição total (AUC) obtida após administração dos comprimidos de deferassirox dispersos na água (razões relativas de AUC foram de 103% e 90%, respectivamente).

#### **- Distribuição**

O deferassirox tem alta afinidade por proteínas plasmáticas (99%), quase exclusivamente pela albumina sérica, e tem um pequeno volume de distribuição, de aproximadamente 14 L em adultos.

#### **- Biotransformação**

A glucuronidação é a principal via de metabolização do deferassirox, com subsequente excreção biliar. Parece ocorrer desconjugação de glucuronidatos no intestino e subsequente reabsorção (ciclo entero-hepático). O deferassirox é glucuronizado principalmente por UGT1A1 e, em um menor grau, por UGT1A3. O metabolismo oxidativo via CYP450 parece ter importância menor no metabolismo do deferassirox em humanos (8%). Não foi observada inibição do metabolismo *in vitro* do deferassirox por hidroxureia. O deferassirox sofre reciclagem entero-hepática. Em estudo com voluntários saudáveis, a administração de colestiramina após uma dose única de deferassirox resultou em diminuição de 45% na exposição (AUC) de deferassirox.

#### **- Eliminação**

O deferassirox e seus metabólitos são excretados principalmente nas fezes (84% da dose). A excreção renal do deferassirox e de seus metabólitos é mínima (8% da dose). A média da meia-vida de eliminação ( $t_{1/2}$ ) variou de 8 a 16 horas.

#### **- Linearidade/não linearidade**

A  $C_{máx}$  e a  $AUC_{0-24h}$  do deferassirox aumentam de forma linear com doses abaixo das condições em estado de equilíbrio. A exposição em múltiplas dosagens aumentou linearmente a  $C_{máx}$  com um fator de acúmulo de 1,3 a 2,3.

### Populações especiais

#### - Pacientes pediátricos

A exposição total em adolescentes (12 a  $\leq$  17 anos) e crianças (2 a  $<$  12 anos) ao deferasirox após doses únicas ou múltiplas, foi menor do que em pacientes adultos. Em crianças menores de 6 anos, a exposição à droga é aproximadamente 50% menor do que em adultos. Como a dosagem é individualmente ajustada de acordo com a resposta à terapia, não são esperadas consequências clínicas.

#### - Sexo

Mulheres têm um *clearance* (depuração) discretamente menor (aproximadamente 17,5%) para deferasirox comparadas aos homens. Como a dosagem é individualmente ajustada de acordo com a resposta à terapia, não são esperadas consequências clínicas.

#### - Pacientes idosos

A farmacocinética do deferasirox não foi estudada em pacientes idosos (com 65 anos ou mais).

#### - Insuficiência renal e hepática

A farmacocinética do deferasirox não foi estudada em pacientes com insuficiência renal. A AUC média de deferasirox em 6 indivíduos com insuficiência hepática leve (Child-Pugh A) aumentou 16% em relação àquela encontrada em 6 indivíduos com função hepática normal, enquanto que a AUC média de deferasirox em 6 indivíduos com insuficiência hepática moderada (Child-Pugh B) aumentou 76% em relação ao encontrado em 6 indivíduos com função hepática normal. A  $C_{\text{máx}}$  média de deferasirox em indivíduos com disfunção hepática leve ou moderada aumentou 22% em relação ao encontrado em indivíduos com função hepática normal. O impacto da insuficiência hepática grave (Child-Pugh C) foi avaliado em apenas um indivíduo (vide “Posologia e modo de usar” e “Advertências e Precauções”).

A farmacocinética do deferasirox não foi influenciada por níveis de transaminases hepáticas até 5 vezes o limite superior para a idade.

### Dados de segurança pré-clínicos

Os dados pré-clínicos não revelam riscos especiais para pacientes com sobrecarga de ferro, baseados em estudos convencionais de segurança farmacológica, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade ou potencial carcinogênico. Os principais achados foram toxicidade renal e opacidade do cristalino (catarata). Achados similares foram observados em animais neonatos e jovens. A toxicidade renal é considerada principalmente devido à privação de ferro em animais que não tinham, previamente, sobrecarga de ferro. (vide “Gravidez, lactação, mulheres e homens com potencial reprodutivo”)

### 4. CONTRAINDICAÇÕES

Exjade® é contraindicado quando o *clearance* (depuração) de creatinina é  $<$  40 mL/min ou a creatinina sérica  $>$  2 vezes o limite superior da normalidade na idade apropriada.

Em pacientes com síndrome mielodisplásica (SMD) de alto risco e pacientes com outras malignidades hematológicas e não hematológicas, nos quais não se esperam benefícios da terapia de quelação devido à rápida progressão da doença.

Exjade® é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer dos excipientes da fórmula.

### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

#### Advertências

A decisão de remover a sobrecarga de ferro deve ser individualizada e baseada nos riscos e benefícios clínicos antecipados da terapia de quelação (vide “Posologia e modo de usar”).

Deve-se ter cautela ao ser usado em pacientes idosos devido à maior frequência de reações adversas.

#### Insuficiência Renal

Aumentos não progressivos na creatinina sérica foram observados em alguns pacientes tratados com Exjade®, geralmente dentro da variação normal. Isto foi observado em pacientes adultos e pediátricos com sobrecarga de ferro durante o primeiro ano de tratamento. Um estudo que avaliou a função renal de pacientes incluídos nos estudos de registro até 13 anos depois, confirmou a natureza não progressiva dessas observações de creatinina sérica. Casos de insuficiência renal aguda foram relatados após a comercialização de Exjade® (vide “Reações adversas”). Embora a relação causal com Exjade® não pôde ser estabelecida, houve casos raros de insuficiência renal aguda que necessitaram de diálise ou com desfecho fatal.

É recomendado que a creatinina sérica e/ou o *clearance* (depuração) de creatinina sejam avaliados em duplicata antes de iniciar a terapia e seguida mensalmente durante o tratamento.

Pacientes com condições renais pré-existentes, ou pacientes que estejam recebendo medicamentos que possam deprimir a função renal podem ter maior risco de complicações. Portanto, a creatinina sérica e/ou o *clearance* de creatinina devem ser monitorados semanalmente no primeiro mês após início ou modificação da terapia, e mensalmente durante o tratamento. Deve-se ter cautela ao ser usado em pacientes com *clearance* (depuração) de creatinina entre 40 e 60 mL/min, particularmente nos casos em que há fatores de risco adicionais que possam comprometer a função renal, tais como medicações concomitantes, desidratação, ou infecções graves.

Tubulopatia renal foi relatada em pacientes tratados com Exjade®. A maioria destes pacientes eram crianças e adolescentes com beta-talassemia e níveis de ferritina sérica < 1.500 micrograma/L.

A redução ou interrupção da dose pode ser considerada caso ocorram anormalidades nos níveis de marcadores da função tubular renal e/ou como indicado clinicamente.

Exames de proteinúria devem ser realizados mensalmente.

Deve-se ter cuidado para manter hidratação adequada em pacientes que apresentem diarreia ou vômito.

Para pacientes adultos, a dose diária de Exjade® pode ser reduzida para 10 mg/kg se um aumento não progressivo na creatinina sérica maior que 33% acima da média das medidas pré-tratamento for detectado em duas consultas consecutivas, e não puder ser atribuído a outras causas (vide “Posologia e modo de usar”). Para pacientes pediátricos, a dose deve ser reduzida para 10 mg/kg se os níveis da creatinina sérica aumentarem acima do limite superior da normalidade para a idade em duas consultas consecutivas.

Se houver um aumento progressivo na creatinina sérica, além do limite superior para a idade, Exjade® deve ser interrompido. A terapia com Exjade® deve ser reiniciada dependendo das circunstâncias clínicas individuais.

As recomendações para o monitoramento da função renal estão resumidas na Tabela 4.

**Tabela 4**                      **Recomendações para o monitoramento da função renal**

	<b>Creatinina sérica</b>		<b>Clearance de creatinina</b>
<b>Antes do início da terapia</b>	Duas vezes (2x)	e/ou	Duas vezes (2x)
<b>Contraindicado</b>	>2 vezes do LSN* apropriado para a idade	ou	<40 mL/min
<b>Monitoramento</b>	<b>Mensalmente</b> Para pacientes com condições renais pré-existentes, ou pacientes que estão recebendo medicamentos que podem deprimir a função renal, pois podem ter mais risco de complicações. No primeiro mês após o início ou modificação da terapia, o monitoramento deve ser:	<b>e/ou</b>	<b>Mensalmente</b>
	<b>Semanalmente</b>	<b>e/ou</b>	<b>Semanalmente</b>
<b>Redução da dose diária de 10 mg/kg/dia</b> (Exjade comprimidos para suspensão)			
Se os seguintes parâmetros renais forem observados em duas visitas consecutivas e não puderem ser atribuídos a outras causas:			
Pacientes adultos	>33% acima da média de pré-tratamento (aumento não progressivo)		
Pacientes pediátricos	> LSN* apropriado para a idade		
<b>Após a redução da dose, interromper o tratamento, se:</b>			
Pacientes adultos e pediátricos	Aumento progressivo da creatinina sérica além do limite superior do normal		
*LSN: limite superior do normal			

### Insuficiência Hepática

Exjade® não é recomendado em pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh C) (vide “Posologia e modo de usar” e “Farmacocinética - Populações Especiais”).

O tratamento com Exjade® foi iniciado somente em pacientes com níveis de transaminases hepáticas até 5 vezes o limite superior da normalidade para a idade. A farmacocinética do deferasirox não foi influenciada por tais níveis de transaminase. O deferasirox é eliminado principalmente por glucuronidação e é minimamente (aproximadamente 8%) metabolizado pelas enzimas oxidativas do citocromo P450 (vide “Farmacocinética”).

Embora incomuns (0,3%), foram observadas, em estudos clínicos, elevações de transaminases maiores que 10 vezes o limite superior da normalidade, sugerindo hepatite. Houve relatos, pós-comercialização, de falência hepática em pacientes tratados com Exjade®. A maioria dos relatos de falência hepática envolveram pacientes com comorbidades significativas incluindo cirrose hepática e falência múltipla de órgãos; casos fatais foram relatados em alguns destes pacientes (vide “Reações adversas”). É recomendado que as transaminases séricas, bilirrubina e fosfatase alcalina sejam monitoradas antes do início do tratamento, a cada 2 semanas durante o primeiro mês e depois mensalmente. Se houver um aumento persistente e progressivo nos níveis de transaminases séricas que não possa ser atribuído a outras causas, Exjade® deve ser interrompido. Uma vez que a causa dos testes anormais de função hepática sejam esclarecidos ou após retorno aos níveis normais, deve-se ter cautela ao reiniciar o tratamento com Exjade® em uma dose menor, seguida de um escalonamento gradual de dose.

### **Distúrbios sanguíneos**

Após o início da comercialização, houve relatos (ambos espontâneos e de estudos clínicos) de citopenias em pacientes tratados com Exjade®. A maioria destes pacientes tinham distúrbios hematológicos pré-existent, que são frequentemente associados à falência medular (vide “Reações adversas”). A relação destes episódios ao tratamento com Exjade® é incerta. De acordo com a prática clínica e o padrão de tais distúrbios hematológicos, contagens sanguíneas devem ser avaliadas regularmente. Em pacientes que desenvolvam citopenia de forma inexplicada, deve-se considerar a interrupção do tratamento com Exjade®. A reintrodução da terapia com Exjade® pode ser considerada, uma vez que a causa da citopenia seja elucidada.

### **Distúrbios Gastrointestinais**

Podem ocorrer irritações gastrointestinais (GI) durante o tratamento com Exjade®. Foram relatadas ulcerações gastrointestinais superiores e hemorragia em pacientes recebendo Exjade®, inclusive em crianças e adolescentes. Houve raros relatos de hemorragias GI fatais, especialmente em pacientes idosos que tinham malignidades hematológicas avançadas e/ou contagem baixa de plaquetas. Em alguns pacientes foram observadas úlceras múltiplas (vide “Reações adversas”). Médicos e pacientes devem ficar atentos aos sinais e sintomas de ulcerações GI e hemorragias durante a terapia com Exjade® e, se houver suspeita de um evento adverso GI grave, deve-se iniciar avaliação adicional e tratamento prontamente. Houve relatos de úlceras complicadas com perfuração gastrointestinal (incluindo desfecho fatal).

Deve-se ter cautela em pacientes que estejam tomando Exjade® em combinação com drogas que são conhecidas como ulcerogênicas potenciais, tais como AINEs, corticosteroides, ou bisfosfonatos orais, em pacientes que estejam recebendo anticoagulantes (vide “Interações medicamentosas”), e em pacientes com contagem plaquetária < 50 x 10<sup>9</sup>/L.

### **Reações de hipersensibilidade**

Casos raros de reações graves de hipersensibilidade (tais como anafilaxia e angioedema) foram relatados em pacientes recebendo Exjade®, com o começo da reação ocorrendo, na maioria dos casos, dentro do primeiro mês de tratamento (vide “Reações adversas”). No caso de reações graves, Exjade® deve ser descontinuado e intervenções médicas apropriadas devem ser instituídas. Exjade® não deve ser reintroduzido em pacientes que sofreram reações de hipersensibilidade anteriores com deferasirox, devido ao risco de choque anafilático.

### **Distúrbios de pele**

Foram relatadas reações adversas cutâneas graves (RCGA), incluindo síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica (NET) e reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), as quais podem cursar com risco de morte ou ser fatais. Pacientes devem ser avisados sobre os sinais e sintomas de reações cutâneas graves adversas e ser monitorados de perto. Se houver suspeita de RCGA, Exjade® deve ser descontinuado imediatamente e não deve ser reintroduzido.

Casos raros de eritema multiforme foram relatados durante o tratamento com Exjade®.

Erupções cutâneas (rash) podem aparecer durante o tratamento com Exjade®. Para os casos de erupções cutâneas (rash) de severidade leve ou moderada, Exjade® deve ser continuado sem ajuste de dose, uma vez que a erupção cutânea (rash) frequentemente se resolve espontaneamente. Para erupções cutâneas (rash) mais graves, onde a interrupção do tratamento pode ser necessária, Exjade® pode ser reintroduzido após resolução da erupção cutânea (rash) em uma dose menor, seguida por escalonamento gradual de dose.

### **Visão e audição**

Distúrbios auditivos (diminuição de audição) e oculares (opacidade de cristalino) foram reportados com o tratamento com Exjade® (vide “Reações adversas”). Testes auditivos e oftalmológicos (incluindo fundoscopia) são recomendados antes do início do tratamento com Exjade® e em intervalos regulares durante a terapia (a cada 12 meses). A redução ou interrupção da dose pode ser considerada, se estes distúrbios forem observados.

### **Outras considerações**

É recomendado que a ferritina sérica seja dosada todo mês para avaliação da resposta do paciente à terapia (vide “Posologia”). Em pacientes nos quais o nível de ferritina sérica atingiu o valor desejado (normalmente entre 500 e 1.000 microgramas/L), reduções de dose em etapas de 5 a 10 mg/kg devem ser consideradas para manter os níveis de ferritina sérica dentro da faixa alvo. Se a ferritina sérica cair consistentemente abaixo de 500 µg/L, a interrupção do tratamento deve ser considerada.

Assim como com outros quelantes de ferro, o risco de toxicidade de Exjade® pode ser aumentado quando doses mais altas são administradas inapropriadamente a pacientes com baixa sobrecarga de ferro ou com níveis de ferritina sérica que estejam levemente elevados.

O monitoramento mensal da ferritina sérica é recomendado para avaliar a resposta do paciente à terapia e evitar a superquelação. Recomenda-se monitoramento mais rigoroso dos níveis séricos de ferritina, bem como da função renal e hepática, durante os períodos de tratamento com doses elevadas e quando os níveis de ferritina sérica estiverem próximos do intervalo-alvo. A redução da dose pode ser considerada para evitar a superquelação (vide “Posologia e Modo de Usar”). Exjade® não foi associado com retardo no crescimento de crianças seguidas por até 5 anos em estudos clínicos com comprimidos para suspensão. Entretanto, como uma medida geral de precaução, o peso corpóreo e o crescimento longitudinal em pacientes pediátricos podem ser monitorados em intervalos regulares (a cada 12 meses).

Os comprimidos contêm lactose (1,1 mg de lactose para cada mg de deferasirox). Este medicamento não é recomendado para pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, de deficiência grave de lactase ou de má absorção de glicose-galactose.

### **Usos específicos**

#### **Gravidez, lactação, mulheres e homens com potencial reprodutivo**

##### **Gravidez**

##### **Resumo de risco**

Não estão disponíveis dados clínicos em mulheres grávidas expostas a deferasirox. Estudos em animais têm demonstrado alguma toxicidade reprodutiva em doses tóxicas para as mães (vide “Dados de segurança pré-clínicos”). O risco potencial para humanos não é conhecido.

Como uma precaução, é recomendado que Exjade® não seja usado durante a gravidez, a menos que claramente necessário.

Exjade® enquadra-se na categoria C de risco na gravidez.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

##### **Dados em animais**

O potencial de toxicidade para a reprodução foi avaliado em ratos e coelhos.

Estes estudos mostraram que deferasirox não foi teratogênico em ratos ou coelhos, mas causou aumento da frequência de variações esqueléticas e de ratos nascidos mortos com altas doses que foram altamente tóxicas para a mãe não sobrecarregada com ferro.

O deferasirox não causou outros efeitos na fertilidade ou reprodução.

##### **Lactação**

##### **Resumo de risco**

Não se sabe se o deferasirox é transferido para o leite humano.

Em estudos em animais, deferasirox foi demonstrado ser rápido e extensivamente transferido para o leite materno. Não foram observados efeitos na prole com doses não tóxicas de deferasirox para as mães. A lactação não é recomendada durante o tratamento com Exjade®.

#### **Mulheres e homens com potencial reprodutivo**

##### **Contracepção**

Deve-se ter precaução quando deferasirox for combinado com agentes contraceptivos hormonais que são metabolizados pela CYP3A4 devido a uma possível diminuição na eficácia dos agentes contraceptivos (vide “Interações medicamentosas”).

##### **Infertilidade**

Exjade® não afetou a fertilidade ou reprodução em estudos com ratos mesmo em doses tóxicas.

##### **Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas**

Não foram realizados estudos para avaliação dos efeitos de Exjade® sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas. Pacientes que apresentaram tontura, uma reação adversa incomum, devem ter cuidado ao dirigir veículos ou operar máquinas.

#### **Incompatibilidade**

A dispersão em bebidas gaseificadas ou leite não é recomendada devido à formação de espuma e lenta dispersão, respectivamente.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

### **Agentes que podem diminuir a exposição sistêmica ao Exjade®**

Em estudo com voluntários saudáveis, a administração concomitante de Exjade® (dose única de 30 mg/kg, comprimidos para suspensão) e rifampicina, potente indutor de UDP-glucosiltransferase (UGT) (dose repetida de 600 mg/dia) resultou em diminuição da exposição de deferasirox de 44% (IC de 90%: 37% - 51%). Desta forma, o uso concomitante de Exjade® com indutores potentes de UGT (ex.: rifampicina, fenitoína, fenobarbital, ritonavir) pode resultar na diminuição da eficácia de Exjade®. Se Exjade® e um indutor potente de UGT forem usados concomitantemente, aumentos na dose de Exjade® devem ser considerados baseando-se na resposta clínica à terapia.

### **Interação com alimentos**

A biodisponibilidade do deferasirox comprimidos para suspensão foi aumentada para uma extensão variável quando tomada ao longo da refeição. Embora a biodisponibilidade tenha sido quase dobrada quando Exjade® foi ingerido com refeições contendo alto teor de gordura, este aumento também variou de forma importante com outros teores de gordura e horários de ingestão de Exjade® com relação às refeições (vide “Farmacocinética: Absorção”). Como nos estudos pivotais, Exjade® foi administrado em pacientes com estômago vazio, recomenda-se que Exjade® deva ser tomado com o estômago vazio, pelo menos 30 minutos antes da refeição, e de preferência no mesmo horário todos os dias (vide “Posologia e modo de usar”).

### **Interação com midazolam e outros agentes metabolizados pelo CYP3A4**

Em um estudo com voluntários saudáveis, a administração concomitante de Exjade® comprimidos para suspensão e midazolam (um substrato do CYP3A4) resultou na diminuição da exposição de midazolam em 17% (IC de 90%: 8% - 26%). Na prática clínica, este efeito pode ser mais pronunciado. Portanto, devido à possível diminuição na eficácia, deve-se ter cautela quando deferasirox for combinado com substâncias metabolizadas pelo CYP3A4 (como ciclosporina, sinvastatina, contraceptivos hormonais).

### **Interação com repaglinida e outros agentes metabolizados pelo CYP2C8**

Em estudo com voluntários saudáveis, a administração concomitante de Exjade® (dose repetida de 30 mg/kg/dia, comprimidos para suspensão) com repaglinida, um substrato da CYP2C8 (dose única de 0,5 mg), resultou em aumento na AUC e  $C_{\max}$  de repaglinida de 131% (IC de 90%: 103% - 164%) e 62% (IC de 90%: 42% - 84%), respectivamente. Quando Exjade® e repaglinida são usados concomitantemente, deve ser feito monitoramento cuidadoso dos níveis de glicose. A interação entre Exjade® e outros substratos da CYP2C8, como paclitaxel, não pode ser excluída.

### **Interação com teofilina e outros agentes metabolizados pelo CYP1A2**

Em um estudo com voluntários saudáveis, a administração concomitante de Exjade® (dose repetida de 30 mg/kg/dia, comprimidos para suspensão) com teofilina, um substrato do CYP1A2 (dose única de 120 mg), resultou em aumento da AUC da teofilina em 84% (IC de 90%: 73% a 95%). A  $C_{\max}$  da dose única não foi afetada, mas um aumento da  $C_{\max}$  de teofilina deverá ocorrer com administração crônica. Quando Exjade® e teofilina são utilizados concomitantemente, o monitoramento da concentração de teofilina e uma possível redução da dose de teofilina devem ser considerados. Uma interação entre Exjade® e outros substratos de CYP1A2 pode ser possível.

### **Interação com bussulfano**

Com base nos relatórios da Literatura, a administração concomitante de deferasirox e bussulfano resultou em um aumento da exposição ao bussulfano (AUC). O aumento da AUC variou aproximadamente 40 a 150%. O mecanismo da interação permanece incerto. Deve-se precaução quando o deferasirox é combinado com bussulfano e as concentrações plasmáticas de bussulfano do paciente devem ser monitoradas.

### **Outras informações**

Não foram observadas interações entre Exjade® e digoxina em voluntários saudáveis.

A administração concomitante de Exjade® e vitamina C não foi estudada formalmente. As doses de vitamina C até 200 mg por dia não foram associadas com reações adversas.

O perfil de segurança de Exjade® em combinação com outros quelantes de ferro (deferoxamina, deferiprona) observado nos estudos clínicos, experiência pós-comercialização ou literatura publicada (conforme o caso) foi consistente com o caracterizado para monoterapia.

A administração concomitante de Exjade® e preparações antiácidas contendo alumínio não foi estudada formalmente. Embora deferasirox tenha uma afinidade mais baixa por alumínio que por ferro, comprimidos de Exjade® não devem ser tomados com preparações antiácidas contendo alumínio.

A administração concomitante de Exjade® com drogas que são conhecidas como ulcerogênicas potenciais, tais como AINEs, corticosteroides, ou bisfosfonatos orais, e o uso de Exjade® em pacientes recebendo anticoagulantes podem aumentar o risco de irritação gastrointestinal (vide “Advertências e precauções”).

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C).

O prazo de validade é de 36 meses a partir da data de fabricação.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

### **Aspecto físico**

Comprimido de 125 mg: comprimido dispersível, branco a amarelado, redondo, plano, sem revestimento, com bordas chanfradas e impressão (NVR em uma face e J125 em outra);

Comprimido de 250 mg: comprimido dispersível, branco a amarelado, redondo, plano, sem revestimento, com bordas chanfradas e impressão (NVR em uma face e J250 em outra);

Comprimido de 500 mg: comprimido dispersível, branco a amarelado, redondo, plano, sem revestimento, com bordas chanfradas e impressão (NVR em uma face e J500 em outra).

### **Características organolépticas**

Sabor e odor característicos.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

### **Método de administração**

Exjade® deve ser tomado uma vez por dia com o estômago vazio pelo menos 30 minutos antes da refeição e, de preferência, no mesmo horário todos os dias. Os comprimidos são dispersíveis por agitação em um copo de água ou suco de laranja ou maçã (100 - 200 mL) até que uma fina suspensão seja obtida. Após a ingestão da suspensão, qualquer resíduo deve ser novamente disperso em um pequeno volume de água ou suco de laranja ou maçã e ingerido. Os comprimidos não devem ser mastigados ou engolidos inteiros. A dispersão em bebidas gaseificadas ou leite não é recomendada devido à formação de espuma e à demora para dispersão, respectivamente.

### **Posologia**

Recomenda-se que a terapia com Exjade® seja iniciada após a transfusão de aproximadamente 20 unidades (aproximadamente 100 mL/kg) de bolsas de hemácias ou quando há evidência de sobrecarga crônica de ferro por avaliação clínica (p. ex. ferritina sérica > 1000 microgramas/L). As doses (em mg/kg) devem ser calculadas e arredondadas para um número mais próximo de comprimidos inteiros.

A terapia com agentes quelantes de ferro tem o objetivo de remover a quantidade de ferro administrada nas transfusões e, quando necessário, reduzir a carga de ferro existente. A decisão de remover o acúmulo de ferro deve ser individualizada com base no benefício clínico já comprovado e nos riscos da terapia de quelação.

### **Dose inicial**

A dose diária inicial de Exjade® é de 20 mg/kg de peso corpóreo.

Uma dose diária inicial de 30 mg/kg pode ser considerada para pacientes recebendo mais que 14 mL/kg/mês de hemácias (aproximadamente mais de 4 unidades/mês para um adulto) e para aqueles cujo objetivo é reduzir a sobrecarga de ferro.

Uma dose inicial de 10 mg/kg pode ser considerada para pacientes recebendo menos que 7 mL/kg/mês de hemácias (aproximadamente menos de 2 unidades/mês para um adulto) e para aqueles cujo objetivo é a manutenção do nível de ferro no organismo.

Para pacientes que já estão bem controlados com o tratamento com desferroxamina, uma dose inicial de Exjade® equivale numericamente à metade da dose de desferroxamina administrada [por ex.: um paciente recebendo 40 mg/kg/dia de desferroxamina, por 5 dias na semana (ou equivalente), pode ser transferido para o tratamento com Exjade® utilizando uma dose inicial de 20 mg/kg/dia].

### **Ajuste de dose**

Recomenda-se que a ferritina sérica seja monitorada todo mês e que a dose de Exjade® seja ajustada, se necessário, a cada 3 a 6 meses, baseando-se na tendência da ferritina sérica. Ajustes de dose podem ser feitos por etapas de 5 a 10 mg/kg e de acordo com as respostas individuais dos pacientes e seus objetivos terapêuticos (manutenção ou redução da

sobrecarga de ferro). Em pacientes não controlados adequadamente com doses de 30 mg/kg (por exemplo, níveis de ferritina sérica persistentemente acima de 2.500 microgramas/L, e não mostrando uma tendência decrescente ao longo do tempo) doses de até 40 mg/kg podem ser consideradas. As doses acima de 40 mg/kg não são recomendadas porque há somente experiências limitadas com doses acima deste nível.

Em pacientes nos quais o nível de ferritina sérica atinge o valor desejado (geralmente entre 500 e 1.000 microgramas/L), reduções de doses em etapas de 5 a 10 mg/kg devem ser consideradas até a manutenção do nível de ferritina sérico dentro do intervalo desejado e minimizar o risco de superquelação (vide “Advertências e Precauções”). Se a ferritina sérica cair consistentemente abaixo de 500 microgramas/L, deve ser considerada a interrupção do tratamento. Como ocorre com outros quelantes de ferro, o risco de toxicidade de Exjade® pode ser aumentado quando pacientes com baixa carga de ferro ou com níveis de ferritina sérica ligeiramente elevados recebem doses mais altas inapropriadamente (vide “Advertências e precauções”).

As doses recomendadas estão apresentadas na Tabela 5.

**Tabela 5 Sobrecarga de ferro transfusional: Doses recomendadas**

	<b>EXJADE®</b> Comprimidos para suspensão	<b>Transfusões</b>	<b>Ferritina sérica</b>
Dose inicial	20 mg/kg/dia	Após 20 unidades (cerca de 100 mL/kg) de bolsas de hemácias	>1,000 µg/L
Dose inicial alternativa	30 mg/kg/dia	>14 mL/kg/mês de bolsa de hemácias (aprox. >4 unidades/mês para um adulto)	ou
	10 mg/kg/dia	<7 mL/kg/mês de bolsa de hemácias (aprox. <2 unidades/mês para um adulto)	
Para pacientes bem administrados com deferoxamina*	Metade da dose de deferoxamina		
Etapas de ajuste (cada 3 a 6 meses)	Aumento 5 a 10 mg/kg/dia Até 40 mg/kg/dia		>2,500 µg/L
	Redução 5 a 10 mg/kg/dia Quando o objetivo é atingido		500 a 1,000 µg/L
Dose máxima	40 mg/kg/dia		
Considerar a interrupção da dose			<500 µg/L

\*Conversão de dose (explicação mais detalhada na Tabela 6)

As informações sobre a conversão de dose entre comprimidos para suspensão com a deferoxamina, são mostradas na Tabela 6 abaixo.

**Tabela 6 Conversão de dose**

<b>Dose de deferoxamina**</b>	<b>Dose diária de EXJADE® Comprimidos para suspensão</b>
10 mg/kg	5 mg/kg
20 mg/kg	10 mg/kg
30 mg/kg	15 mg/kg
40 mg/kg	20 mg/kg

<b>Dose de deferoxamina**</b>	<b>Dose diária de EXJADE® Comprimidos para suspensão</b>
50 mg/kg	25 mg/kg
60 mg/kg	30 mg/kg
Não aplicável*	35 mg/kg
Não aplicável*	40 mg/kg

\* Não recomendado na bula de deferoxamina

\*\* Para pacientes já bem administrado em tratamento com deferoxamina

### **Populações especiais**

#### **- Pacientes com insuficiência renal**

O tratamento com Exjade® deve ser usado com cautela em pacientes com níveis de creatinina sérica acima do limite para a idade. Deve-se ter cautela especialmente ao ser usado em pacientes com clearance (depuração) de creatinina entre 40 e 60 mL/min, particularmente nos casos em que há fatores de risco adicionais que podem comprometer a função renal, tais como medicações concomitantes, desidratação, ou infecções graves. As recomendações de dosagem inicial para pacientes com insuficiência renal são as mesmas descritas acima. A creatinina sérica deve ser monitorada mensalmente em todos os pacientes e, se necessário, doses diárias podem ser reduzidas em 10 mg/kg (vide “Advertências e precauções”).

#### **- Pacientes com insuficiência hepática**

Exjade® foi estudado em um ensaio clínico em pacientes com insuficiência hepática. Para pacientes com insuficiência hepática moderada (Child-Pugh B), a dose inicial deve ser reduzida em aproximadamente 50%. Exjade® não deve ser utilizado em pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh C) (vide “Advertências e precauções” e “Farmacocinética - Populações Especiais”).

A função hepática em todos os pacientes deve ser monitorada antes de iniciar o tratamento, a cada 2 semanas durante o primeiro mês e depois mensalmente (vide “Advertências e precauções”).

#### **- Pacientes pediátricos**

As recomendações de dosagem para pacientes pediátricos são as mesmas para pacientes adultos. Recomenda-se que a ferritina sérica seja monitorada mensalmente para avaliar a resposta do paciente à terapia e minimizar o risco de superquelação (vide “Advertências e Precauções”). Mudanças no peso de pacientes pediátricos ao longo do tempo devem ser consideradas no cálculo da dose.

#### **- Pacientes idosos**

As recomendações de dosagem para pacientes idosos são as mesmas descritas acima.

Em estudos clínicos, pacientes idosos tiveram uma frequência maior de reações adversas do que pacientes mais jovens e devem ser monitorados cautelosamente para reações adversas que podem requerer o ajuste de dose.

**Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.**

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

As reações mais frequentes reportadas durante o tratamento crônico com Exjade® comprimidos para suspensão em pacientes adultos e pediátricos incluem distúrbios gastrointestinais em aproximadamente 26% dos pacientes (principalmente náusea, vômito, diarreia ou dor abdominal), e erupção cutânea (rash) em aproximadamente 7% dos pacientes. Estas reações são dose-dependentes, na maioria das vezes leves a moderadas, geralmente transitórias e, na sua maior parte, se resolvem até mesmo se o tratamento for continuado. Aumentos leves, não progressivos, da creatinina sérica, na maioria das vezes dentro dos limites normais, ocorrem em aproximadamente 36% dos pacientes. Estes são dose-dependentes, que frequentemente se resolvem espontaneamente e, algumas vezes, podem ser aliviados pela redução de dose (vide “Advertências”).

Em estudos clínicos com pacientes com sobrecarga de ferro devido a transfusões de sangue, foram reportadas elevações de transaminases hepáticas em aproximadamente 2% dos pacientes. Não houve dependência na dose e a maioria destes pacientes tinha níveis elevados antes de receber Exjade®. Elevações de transaminases maiores do que 10 vezes o limite superior da normalidade, sugerindo hepatite, foram incomuns (0,3%). Houve relatos pós-comercialização de falência hepática em pacientes tratados com Exjade®. A maioria dos relatos de falência hepática envolveram pacientes com comorbidades significativas, incluindo cirrose hepática e falência múltipla de órgãos; casos fatais foram relatados em alguns destes pacientes.

Diminuição da acuidade auditiva (principalmente sons de alta frequência) e opacidade do cristalino (catarata prematura) foram incomumente observados em pacientes tratados com Exjade®, assim como ocorre com outros quelantes de ferro (vide “Advertências e precauções”).

As seguintes reações adversas, listadas na Tabela 4, foram relatadas em estudos clínicos após tratamento com Exjade®. As reações adversas foram classificadas abaixo usando a seguinte convenção: muito comum ( $\geq 1/10$ ); comum ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); incomum ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); muito raro ( $< 1/10.000$ ). Dentro de cada grupo de frequência, reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

Tabela resumida de reações adversas de estudos clínicos

Tabela 4 - Reações adversas relatadas nos estudos clínicos

**Distúrbios psiquiátricos**

incomum: ansiedade, distúrbios do sono

**Distúrbios do sistema nervoso**

comum: cefaleia

incomum: tontura

**Distúrbios visuais**

incomum: catarata, maculopatia

rara: neurite óptica

**Distúrbios auditivos e do labirinto**

incomum: surdez

**Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais**

incomum: dor na laringe

**Distúrbios gastrintestinais**

comum: diarreia, constipação, vômito, náusea, dor abdominal, distensão abdominal, dispepsia

incomum: hemorragia gastrointestinal, úlcera gástrica (incluindo úlceras múltiplas), úlcera duodenal, gastrite, pancreatite aguda

rara: esofagite

**Distúrbios hepatobiliares**

comum: aumento de transaminases

incomum: hepatite, colestase

**Distúrbios da pele e de tecidos subcutâneos**

comum: erupção cutânea (rash), prurido

incomum: distúrbios de pigmentação

rara: eritema multiforme, reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS)

**Distúrbios renais e urinários**

muito comum: aumento de creatinina sérica

comum: proteinúria

incomum: disfunção tubular renal (síndrome de Fanconi)

**Distúrbios gerais e condições do local de administração**

incomum: pirexia, edema, fadiga

Lista de reações adversas de relatos espontâneos pós-comercialização

Reações adversas relatadas espontaneamente, apresentadas na Tabela 5, foram reportadas voluntariamente e nem sempre é possível estabelecer uma frequência confiável ou uma relação causal com a exposição à droga.

Tabela 5 - Reações adversas derivadas de relatos espontâneos (frequência não conhecida)

**Distúrbios do sistema imunológico**

Reações de hipersensibilidade (incluindo reações anafiláticas e angioedema).

**Distúrbios gastrintestinais**

Perfuração gastrointestinal

**Distúrbios hepatobiliares**

Falência hepática

**Distúrbios da pele e de tecidos subcutâneos**

Síndrome de Stevens-Johnson, vasculite de hipersensibilidade, urticária, alopecia, necrólise epidérmica tóxica (NET).

**Distúrbios renais e urinários**

Necrose tubular renal, falência renal aguda (na maioria, aumentos de creatinina sérica  $\geq 2$  vezes o limite superior da normalidade e, geralmente, reversível após interrupção do tratamento); nefrite tubulointersticial.

**Descrição das reações adversas selecionadas**

**Citopenias**

Após a comercialização, ocorreram relatos (ambos espontâneos e de estudos clínicos) de citopenias, incluindo neutropenia, trombocitopenia, e anemia agravada em pacientes tratados com Exjade®. A maioria destes pacientes tinham distúrbios hematológicos pré-existent, que são frequentemente associados à falência medular (vide “Advertências e precauções”). A relação destes episódios com o tratamento com Exjade® é incerta.

**Pancreatite**

Casos de pancreatite aguda grave foram observados com e sem condições biliares subjacentes documentadas.

**População pediátrica**

Tubulopatia renal foi relatada em pacientes tratados com Exjade®. A maioria destes pacientes eram crianças e adolescentes com beta-talassemia e níveis de ferritina sérica < 1.500 micrograma/L.

Em um estudo observacional de 5 anos no qual 267 crianças com idade de 2 a < 6 anos (no momento da inscrição) com hemossiderose transfusional receberam Exjade®, não foram encontrados dados inesperados de segurança em relação a eventos adversos (EAs) ou alterações laboratoriais. Aumento da creatinina sérica em > 33% e acima do limite superior do normal (LSN) em  $\geq 2$  ocasiões consecutivas foi observado em 3,1% das crianças e elevação de alanina aminotransferase (ALT) maior do que 5 vezes o LSN foi relatada em 4,3% das crianças. As reações adversas mais frequentemente observadas relatadas com suspeita de relação com o medicamento estudado foram o aumento da ALT (21,1%), aumento da aspartato aminotransferase (AST, 11,9%), vômitos (5,4%), erupção cutânea (5,0%), aumento da creatinina no sangue (3,8%), dor abdominal (3,1%) e diarreia (1,9%). O crescimento e desenvolvimento globais não foram afetados nesta população pediátrica.

**Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

**10. SUPERDOSE**

Casos de superdose (de 2 a 3 vezes a dose prescrita por várias semanas) foram relatados. Um dos casos, resultou em hepatite subclínica que foi resolvida sem conseqüências a longo prazo após a interrupção da dose. Doses únicas de 80 mg/kg em pacientes talassêmicos com sobrecarga de ferro foram toleradas, sendo observados somente náusea leve e diarreia. Doses únicas até 40 mg/kg em indivíduos normais foram bem toleradas.

Os primeiros sinais de overdose aguda são os efeitos digestivos, como dor abdominal, diarreia, náusea e vômito. Foram notificados distúrbios hepáticos e renais, incluindo casos de enzimas hepáticas e aumento da creatinina com a recuperação após a descontinuação do tratamento. Uma dose única administrada erroneamente de 90 mg/kg levou à síndrome de Fanconi, a qual foi resolvida após o tratamento.

Não há antídoto específico para o deferasirox. Podem ser indicados procedimentos padrões para o tratamento de superdose (por exemplo, indução de êmese ou lavagem gástrica), bem como tratamento sintomático, conforme clinicamente apropriado.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

**DIZERES LEGAIS**

MS – 1.0068.1040

Farm. Resp.: Flavia Regina Pegorer – CRF-SP 18.150

**Importado por:**

Novartis Biociências S.A.  
Av. Prof. Vicente Rao, 90  
São Paulo - SP  
CNPJ:56.994.502/0001-30  
Indústria Brasileira

**Fabricado por:** Novartis Pharma Stein AG, Stein, Suíça

® = Marca registrada de Novartis AG, Basileia, Suíça.

**USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

**VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO**



CDS 24.07.19.  
2019-PSB/GLC-1065-s  
VPS10

### Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
13/08/2013	0668660/13-5	MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- O que devo saber antes de usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP2	- 125 MG COM DISP CT BL AL/AL x 28 - 250 MG COM DISP CT BL AL/AL x 28
							- Advertências e precauções - Reações adversas	VPS2	- 500 MG COM DISP CT BL AL/AL x 28
06/03/2014	0161438/14-0	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/03/2014	0161438/14-0	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/03/2014	- Dizeres Legais	VP3	- 125 MG COM DISP CT BL AL/AL x 28 - 250 MG COM DISP CT BL AL/AL x 28
							- Dizeres Legais	VPS3	- 500 MG COM DISP CT BL AL/AL x 28
02/06/2014	0435992/14-5	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/06/2014	0435992/14-5	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/06/2014	- Identificação do medicamento	VP4	- 125 MG COM DISP CT BL AL/AL x 28 - 250 MG COM DISP CT BL AL/AL x 28
							- Identificação do medicamento	VPS4	- 500 MG COM DISP CT BL AL/AL x 28
28/10/2014	0966457/14-2	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/10/2014	0966457/14-2	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/10/2014	- Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP5	- 125 MG COM DISP CT BL AL/AL x 28 - 250 MG COM DISP CT BL AL/AL x 28
							- Advertências e precauções - Reações adversas	VPS5	- 500 MG COM DISP CT BL AL/AL x 28
16/12/2015	1099554/15-4	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de	16/12/2015	1099554/15-4	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de	16/12/2015	- O que devo saber antes de usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP6	- 125 MG COM DISP CT BL AL/AL x 28 - 250 MG COM DISP CT BL AL/AL

Exjade / Comprimidos para suspensão / 125 mg / 250 mg / 500mg

		Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12			Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		- Advertências e precauções - Interações medicamentosas - Reações adversas	VPS6	x 28 - 500 MG COM DISP CT BL AL/AL x 28
27/07/2017	1569630/17-8	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/07/2017	1569630/17-8	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/07/2017	- Como este medicamento funciona? - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP7	- 125 MG COM DISP CT BL AL/AL x 28 - 250 MG COM DISP CT BL AL/AL x 28
							- Advertências e precauções - Interações medicamentosas - Cuidados e armazenamento do medicamento - Posologia e modo de usar - Reações adversas	VPS7	- 500 MG COM DISP CT BL AL/AL x 28
10/08/18	0793801182	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/08/18	0793801182	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/08/18	- O que devo saber antes de usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP8	- 125 MG COM DISP CT BL AL/AL x 28 - 250 MG COM DISP CT BL AL/AL x 28
							- Interações Medicamentosas	VPS8	- 500 MG COM DISP CT BL AL/AL x 28
21/08/19	2025362191	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/08/19	2025362191	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/08/19	- O que devo saber antes de usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar? - O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento?	VP9	- 125 MG COM DISP CT BL AL/AL x 28 - 250 MG COM DISP CT BL AL/AL x 28
							- Características farmacológicas - Advertências e precauções - Posologia e modo de usar - Reações adversas - Superdose	VPS9	- 500 MG COM DISP CT BL AL/AL x 28
20/01/21	NA	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no	20/01/21	NA	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no	20/01/21	- Apresentações - Composição - Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?	VP10	- 125 MG COM DISP CT BL AL/AL x 28 - 250 MG COM DISP CT BL AL/AL x 28

Exjade / Comprimidos para suspensão / 125 mg / 250 mg / 500mg

		Bulário RDC 60/12			Bulário RDC 60/12	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Apresentações</li> <li>- Composição</li> <li>- Características farmacológicas</li> <li>- Advertências e precauções</li> <li>- Interações medicamentosas</li> <li>- Cuidados de armazenamento do medicamento</li> <li>- Posologia e modo de usar</li> <li>- Reações adversas</li> </ul>	VPS10	- 500 MG COM DISP CT BL AL/AL x 28
--	--	-------------------	--	--	-------------------	---	-------	---------------------------------------

Exjade / Comprimidos para suspensão / 125 mg / 250 mg / 500mg