

EXJADE™
deferasirox**Forma farmacêutica, via de administração e apresentações:**

Comprimidos dispersíveis – via oral. Cada caixa contém 28 comprimidos dispersíveis de EXJADE 125, 250 e 500 mg.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO**Composição:**

Cada comprimido contém 125 mg, 250 mg ou 500 mg de deferasirox.

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

INFORMAÇÕES AO PACIENTE**Como este medicamento funciona?**

EXJADE contém uma substância ativa chamada deferasirox. É um agente quelante de ferro usado para remover o excesso de ferro do corpo (também chamado de sobrecarga de ferro). EXJADE se liga ao ferro em excesso, o qual é eliminado principalmente através das fezes.

Por que este medicamento foi indicado?

EXJADE é usado para tratar a sobrecarga de ferro causada por transfusões de sangue. Pode ser usado para tratar adultos, adolescentes e crianças com 02 anos de idade ou mais. Transfusões de sangue repetidas podem ser necessárias para pacientes que sofrem certos tipos de anemia, como talassemia, anemia falciforme ou síndromes mielodisplásicas. Elas podem causar acúmulo de ferro. Isso acontece porque o sangue contém ferro e o corpo não tem uma maneira natural de remover esse ferro em excesso adquirido pelas transfusões de sangue. Com o tempo, o excesso de ferro pode causar prejuízos em órgãos importantes, como o fígado e o coração.

Portanto, medicamentos chamados quelantes de ferro são usados para remover o excesso de ferro, reduzindo, desta forma, o risco da ocorrência de danos nos órgãos.

Quando não devo usar este medicamento?**Contraindicações**

Você não deve tomar EXJADE:

- Se for alérgico ao deferasirox ou a qualquer um dos outros ingredientes da fórmula.
- Se tiver problemas graves nos rins.
- Se tiver síndrome mielodisplásica (SMD) em estágio avançado ou câncer avançado.

Se isto se aplica a você, avise seu médico antes de tomar EXJADE. Se você pensa que pode ser alérgico, consulte seu médico.

Advertências**Gravidez**

O uso de EXJADE não é recomendado durante a gravidez a menos que claramente necessário. Se você estiver grávida ou pensa que pode estar, avise seu médico antes de tomar EXJADE. Seu médico irá discutir com você se você poderá tomar EXJADE durante a gravidez.

Lactação

A lactação não é recomendada durante o tratamento com EXJADE. Avise seu médico se você estiver amamentando.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Precauções

Você deve ter cuidado especial, antes de tomar EXJADE:

- se você tem problema no fígado ou nos rins.
 - se você estiver tomando ou tenha recentemente tomado analgésicos, antiinflamatórios ou bisfosfonatos orais (vide “Interações medicamentosas”).
 - se você estiver tomando ou tenha recentemente tomado anticoagulantes (vide “Interações medicamentosas”).
 - se você teve um resultado de nível baixo de plaquetas no seu exame de sangue.
 - se você tem intolerância grave aos açúcares do leite pois EXJADE comprimidos contém lactose.
- Se isto se aplica a você, avise seu médico.

Você deve ter cuidado especial, enquanto estiver tomando EXJADE:

- se você vomitar sangue e/ou tiver fezes escuras.
- se você tiver azia frequente ou dor abdominal (úlceras) particularmente após comer ou tomar EXJADE.
- se você observar uma diminuição importante na quantidade de urina (sinal de problema nos rins).
- se você tiver uma erupção cutânea grave (lesões na pele), ou dificuldade de respirar e tontura ou inchaço, principalmente da face e da garganta (sinais de reação alérgica grave).
- se você tiver uma erupção, vermelhidão da pele, inchaço nos lábios, olhos ou boca, escamação da pele, dor de garganta (sinais de reações graves de pele).
- se você sentir uma combinação de sonolência, dor abdominal no lado direito superior, notar amarelamento da pele ou olhos ou piora deste sinal (amarelamento da pele ou olhos) e urina escura (sinais de problemas hepáticos)
- se você vomitar sangue e/ou apresentar fezes escuras.
- se você sentir dores abdominais frequentes (úlceras) particularmente após as refeições ou após tomar EXJADE.

Se isto se aplica a você, avise seu médico imediatamente.

Monitorando seu tratamento com EXJADE

Seu médico deverá solicitar exames regulares (de sangue, urina) antes e durante o tratamento para monitorar a quantidade de ferro em seu organismo. Este monitoramento poderá ser feito pela determinação do nível de ferritina, avaliando assim, se o EXJADE está funcionando adequadamente. Os exames irão monitorar também sua função renal (nível sanguíneo de creatinina, presença de proteína na urina) e a função do fígado (nível sanguíneo de transaminases, bilirrubina e fosfatase alcalina). Seu médico levará estes exames em consideração, na decisão da dose mais apropriada de EXJADE para você.

Sua visão e audição serão testadas anualmente durante o tratamento como medida de precaução.

Se você tem dúvidas sobre como EXJADE funciona ou porque este medicamento foi prescrito para você, pergunte ao seu médico.

Interações medicamentosas

Os antiácidos (medicamentos usados para tratar azia ou queimação) contendo alumínio não devem ser tomados durante o tratamento com EXJADE.

Informe seu médico caso você esteja tomando ou tenha tomado recentemente qualquer outro medicamento, mesmo aqueles que não tenham sido prescritos por seu médico.

Isto inclui, em particular:

- ciclosporina (medicação usada em transplantes para prevenir rejeição do enxerto ou para outras condições, como artrite reumatóide ou dermatite atópica).
- sinvastatina (medicação usada para diminuir o colesterol).
- contraceptivos hormonais (medicação usada para evitar a gravidez).
- certos analgésicos ou antiinflamatórios (como aspirina, ibuprofeno, corticosteróides).
- bisfosfonatos orais (medicação usada para tratar osteoporose).
- anticoagulantes (medicação usada para prevenir ou tratar trombose).
- repaglinida (medicação usada para tratar diabetes).
- rifampicina (medicação usada para tratar tuberculose).
- fenitoína, fenobarbital (medicação usada para tratar epilepsia).
- ritonavir (medicação usada para tratar infecção por HIV).
- paclitaxel (medicação usada para tratar câncer).

Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas: se você se sentir tonto após tomar EXJADE, não dirija ou opere máquinas até se sentir normal novamente.

Este medicamento é contraindicado na faixa etária abaixo de 2 anos de idade.

Informe ao médico o aparecimento de reações indesejáveis.

Informe ao seu médico se está fazendo uso de algum outro medicamento.

NÃO USE MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE.

Como devo usar este medicamento?

Sempre tome EXJADE seguindo a orientação de seu médico, mesmo que esta orientação seja diferente da informação contida nesta bula. Se tiver qualquer dúvida sobre a utilização de EXJADE, consultar seu médico antes de tomá-lo.

Aspecto físico

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

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

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

Características organolépticas

Sabor e odor característicos.

Instruções de uso

Você deve tomar EXJADE:

- uma vez ao dia, todos os dias, aproximadamente no mesmo horário, isso irá ajudá-lo a lembrar quando tomar seus comprimidos.

- com o estômago vazio, ou seja, pelo menos 30 minutos antes de ingerir qualquer alimento.

Como tomar os comprimidos de EXJADE (ver figuras 1, 2 e 3):

- dissolva completamente os comprimidos, por agitação, em um copo de água ou suco de laranja ou maçã (100 – 200 mL), formando um líquido turvo.

- beba o conteúdo inteiro do copo e, então, adicione um pouco de água ou suco no resíduo que restou no copo e beba também.

Figura 1:



Figura 2:



Figura 3:



Não dissolva os comprimidos em bebidas gaseificadas ou leite.

Não mastigue, parta ou esmague os comprimidos.

Não engula os comprimidos inteiros.

Posologia

A dose de EXJADE está relacionada ao peso corpóreo para todos os pacientes. Seu médico irá calcular e informar quantos comprimidos você deve tomar por dia.

A dose diária normal de EXJADE no início do tratamento é de 20 mg por kilo de peso corpóreo.

Uma dose inicial maior ou menor pode ser recomendada por seu médico baseada nas necessidades individuais do tratamento. Dependendo da sua resposta ao tratamento, seu médico poderá aumentar ou diminuir a dose.

A dose diária máxima recomendada é de 40 mg por kilo de peso corpóreo.

Idosos (com 65 anos de idade ou mais)

EXJADE pode ser usado por pessoas com 65 anos de idade ou mais com a mesma dose para outros adultos.

Pacientes idosos podem ter mais eventos adversos do que pacientes mais jovens. Eles devem ser monitorados cautelosamente para reações adversas que podem requerer o ajuste de dose.

Crianças e adolescentes (com 2 a 17 anos de idade)

EXJADE pode ser usado em adolescentes e crianças com 2 anos de idade ou mais. O médico deverá ajustar a dose de acordo com o crescimento do paciente.

Por quanto tempo devo tomar EXJADE?

Continue tomando EXJADE todos os dias durante todo o período que o seu médico indicar. Este é um tratamento a longo prazo, durando, possivelmente, meses ou anos. Seu médico irá monitorar regularmente suas condições para checar se o tratamento está fazendo o efeito desejado (ver item "Monitorando seu tratamento com EXJADE").

Se você esquecer de tomar EXJADE

Se você esquecer de tomar uma dose, tome-a no dia e assim que você se lembrar. Tome a próxima dose como de costume. Não tome uma dose dobrada no dia seguinte para completar os comprimidos que faltaram.

Se você parar de tomar EXJADE

Não pare de tomar EXJADE a menos que seu médico solicite. Se você parar de tomar EXJADE, o excesso de ferro não será mais removido de seu organismo (ver item "Por quanto tempo devo tomar EXJADE").

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

Quais os males que este medicamento pode causar?

Como todos os medicamentos, EXJADE pode causar reações adversas em algumas pessoas. A maioria das reações adversas é de intensidade leve a moderada, e geralmente desaparecerão em poucos dias ou em até poucas semanas de tratamento.

Não fique assustado com a lista de reações adversas possíveis. Pode ser que você não apresente nenhuma delas.

Algumas reações adversas que podem ser sérias e requerem atenção médica imediata:

- se você vomitar sangue e/ou apresentar fezes escuras.
- se você tiver azia frequente ou dor abdominal (úlceras) particularmente após comer ou tomar EXJADE.
- se você tiver uma erupção cutânea (lesões da pele) grave, ou dificuldade de respirar e tontura ou inchaço, principalmente da face e da garganta (sinais de reação alérgica grave).
- se você tiver uma erupção, vermelhidão da pele, inchaço nos lábios, olhos ou boca, escamação da pele, dor de garganta (sinais de reações graves de pele).
- se você observar uma diminuição importante na quantidade de urina (sinal de problema nos rins).
- se você sentir uma combinação de sonolência, dor abdominal no lado direito superior, notar amarelamento da pele ou dos olhos ou piora deste sinal (amarelamento da pele ou dos olhos) e urina escura (sinais de problemas hepáticos)
- se você apresentar perda parcial da visão.

Neste caso, avise seu médico imediatamente.

Algumas reações adversas podem se tornar sérias.**Algumas reações são incomuns (podem afetar menos de 1 a cada 100 pacientes):**

- visão "borrada" ou turva;
- distúrbios na audição.

Neste caso, avise seu médico assim que possível.

Algumas reações adversas são comuns (podem afetar entre 1 e 10 a cada 100 pacientes):

- distúrbios gastrointestinais, tais como náusea, vômito, diarreia, dor abdominal, distensão abdominal, constipação, indigestão.
- erupção cutânea (*rash*)
- dor de cabeça

Se alguma dessas reações adversas afetarem você de forma importante, avise seu médico.

Outras reações adversas são incomuns (podem afetar menos do que 1 a cada 100 pacientes):

- tontura
- febre
- dor de garganta
- inchaço de braços e pernas
- mudança na cor da pele
- ansiedade
- distúrbios do sono
- cansaço

- queda de cabelo

Se alguma dessas reações adversas afetarem você de forma importante, avise seu médico.

Se você observar qualquer reação adversa não listada nesta bula, informe seu médico.

ATENÇÃO: este é um novo medicamento e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, podem ocorrer efeitos indesejáveis não conhecidos. Se isto ocorrer, o médico responsável deve ser comunicado.

O que fazer se alguém usar uma grande quantidade deste medicamento de uma só vez?

Se você tomou mais EXJADE do que recomendado, ou se alguém tomou seus comprimidos acidentalmente, procure imediatamente seu médico ou hospital. Você deve mostrar a embalagem dos comprimidos ingeridos. Um tratamento médico pode ser necessário.

Onde e como devo guardar este medicamento ?

Você deve guardar este medicamento em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), na embalagem original.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

Características farmacológicas

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

Mecanismo de ação

O deferassirox 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 deferassirox promove excreção de ferro, principalmente nas fezes. O deferassirox tem uma baixa afinidade por zinco e cobre, não alterando os níveis séricos destes.

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 a 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 a transfusões sanguíneas. As condições clínicas que requeriam transfusão foram beta-talassemia, anemia falciforme e outras anemias congênicas 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 crônica de ferro com 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 exsanguíneo-transfusões. 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.

Farmacocinética

Absorção

O deferassirox é absorvido após administração oral com um tempo mediano para a concentração plasmática máxima (t_{max}) 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 ao longo de um jejum gorduroso (conteúdo de gordura > 50% das calorias) e por, aproximadamente, 50% quando administrado ao longo de 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 dispersos no suco de laranja ou maçã foi equivalente à exposição total (AUC) obtida após

administração dos comprimidos de deferasirox dispersos na água (razões relativas de AUC foram de 103% e 90%, respectivamente).

Distribuição

O deferasirox é altamente ligado a proteínas plasmáticas (99%), quase exclusivamente 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 deferasirox, com subsequente excreção biliar. Parece ocorrer desconjugação de glucuronidatos no intestino e subsequente reabsorção (ciclo entero-hepático). O deferasirox é glucuronizado principalmente por UGT1A1 e, em um menor grau, por UGT1A3. O metabolismo oxidativo via CYP450 parece ter importância menor no metabolismo do deferasirox em humanos (8%). Não foi observada inibição do metabolismo *in vitro* do deferasirox por hidroxuréia. O deferasirox sofre reciclagem enterohepática. Em estudo com voluntários saudáveis, a administração de colestiramina após uma dose única de deferasirox resultou em diminuição de 45% na exposição (AUC) de deferasirox.

Eliminação

O deferasirox e seus metabólitos são excretados principalmente nas fezes (84% da dose). A excreção renal do deferasirox 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 deferasirox 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

Idade, raça/etnia, sexo

Pacientes pediátricos

Aparentemente, o *clearance* do deferasirox em adolescentes (12 a \leq 17 anos) e crianças (2 a $<$ 12 anos) expostos à droga, após doses únicas ou múltiplas, foi maior, levando a uma menor exposição à droga. Em crianças menores que 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* 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 ou hepática. 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.

O potencial de toxicidade para reprodução foi avaliado em ratos e coelhos. Em ratos sem sobrecarga de ferro e submetidos a altas doses de deferasirox, a medicação não mostrou efeito teratogênico, mas causou frequência aumentada de variações esqueléticas em ratos recém-natos e prematuridade. O deferasirox não causou outros efeitos na fertilidade ou reprodução.

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 hemosiderose 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, > 3 a 7, > 7 a 14 e > 14 mg de Fe/g de peso seco). Foi permitido que pacientes randomizados para desferroxamina que tiveram valores de CHF < 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 biópsia hepática ou não-invasivamente por susceptometria biomagnética. A taxa de sucesso, o desfecho primário de eficácia, foi definido com uma redução na CHF de ≥ 3 mg de Fe/g de peso seco para valores iniciais ≥ 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 3). No entanto, a não-inferioridade foi demonstrada no grupo de pacientes com níveis iniciais de CHF ≥ 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 ≥ 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 ≥ 7 mg/Kg 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 dose dependente na ferritina sérica e na razão de ferro excretado / ferro recebido nas doses de EXJADE de 5 a 30 mg/Kg também foram observados (Tabela 3).

Tabela 3 - Razão de ferro excretado / ferro recebido e mudança nos níveis de ferritina sérica no início e com um 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 / ferro recebido		Níveis de ferritina sérica (μ 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 (15)	0.95 \pm 0.101 (13)	+1189 \pm 700 (15)	+211 \pm 459 (13)
10	25 - 35	10.2 \pm 1.2	36.7 \pm 9.2	0.67 \pm 0.365 (68)	0.98 \pm 0.217 (75)	+833 \pm 817 (73)	+32 \pm 585 (77)
20	35 - 50	19.4 \pm 1.7	42.4 \pm 6.6	1.02 \pm 0.398 (77)	1.13 \pm 0.241 (87)	-36 \pm 721 (80)	-364 \pm 614 (89)
30	≥ 50	28.2 \pm 3.5	51.6 \pm 5.8	1.67 \pm 0.716 (108)	1.44 \pm 0.596 (98)	-926 \pm 1416 (115)	-1003 \pm 1428 (101)

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 hemosiderose transfusional não elegíveis para tratamento 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 congênitas 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 \geq

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 no final do estudo ($- 5,5 \pm 7,4$ 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/ferro 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. Quarenta e quatro por cento 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 incluiu duas *coortes* de pacientes beta-talassêmicos com sobrecarga de ferro grave com valores de fração de ejeção de ventrículo esquerdo (LVEF) $\geq 56\%$. Foram estudados 114 pacientes com valores iniciais de $T2^* > 5$ a < 20 ms, indicando siderose miocárdica (*coorte* de tratamento) e 78 pacientes com $T2^* \geq 20$ 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 \pm coeficiente de variação) aumentou significativamente do valor inicial de $11,2$ ms $\pm 40,5\%$ a $12,9$ ms $\pm 49,5\%$, representando uma melhora significativa de 16% ($p < 0,0001$). Na *coorte* de prevenção, 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: $67,4 \pm 5,7\%$ para $67,1 \pm 6,0\%$. Na *coorte* de prevenção, o $T2^*$ permaneceu dentro da faixa normal e não mudou do valor inicial de $32,0$ ms $\pm 25,6\%$ para $32,5$ ms $\pm 25,1\%$ (+ 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.

Indicações

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

Contraindicações

EXJADE é contraindicado quando o *clearance* de creatinina é < 40 mL/min ou a creatinina sérica > 2 vezes o limite superior da normalidade.

Em pacientes com síndrome mielodisplásica (SMD) de alto risco e pacientes com outras malignidades hematológicas e não-hematológicas, nos quais não se espera 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.

Este medicamento é contraindicado na faixa etária abaixo de 2 anos de idade.

Modo de usar e cuidados de conservação depois de aberto

Via oral. Após aberto, manter na embalagem original.

Posologia

Recomenda-se que a terapia com EXJADE seja iniciada após a transfusão de aproximadamente 20 unidades (aproximadamente 100 mL/kg) de hemácias ou quando há evidência de sobrecarga crônica de ferro por avaliação clínica (p. ex. ferritina sérica > 1000 µg/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.

População alvo geral**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 que 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 que 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).

Se o paciente esquecer de tomar uma dose, ele deve tomá-la no dia ou assim que se lembrar. A próxima dose deve ser tomada como de costume. O paciente não deve tomar uma dose dobrada no dia seguinte para completar os comprimidos que faltaram.

Dose de manutenção

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, baseada 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 de sobrecarga de ferro). Em pacientes não controlados adequadamente com doses de 30 mg/Kg (por exemplo, níveis de ferritina sérica persistentemente acima de 2500 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 1000 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. 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").

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.

Populações especiais**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.

Pacientes pediátricos

As recomendações de dosagem para pacientes pediátricos são as mesmas para pacientes adultos. Mudanças no peso de pacientes pediátricos ao longo do tempo devem ser consideradas no cálculo da dose.

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* 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”).

Pacientes com insuficiência hepática

EXJADE não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática e deve ser usado com cautela em tais pacientes. As recomendações de dosagem inicial para pacientes com insuficiência hepática são as mesmas descritas acima. 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”).

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”).

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

Renal

Aumentos não-progressivos na creatinina sérica foram observados em alguns pacientes tratados com EXJADE, geralmente dentro da variação normal. Casos de insuficiência renal aguda foram relatados após a comercialização de EXJADE (vide “Reações adversas”). Houve casos raros de insuficiência renal aguda que necessitaram de diálise.

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

Pacientes com condições renais preexistentes, ou pacientes que estejam recebendo medicamentos que podem deprimir a função renal podem ter maior risco de complicações e recomenda-se o seguimento semanal da creatinina sérica e/ou do *clearance* de creatinina 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* 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.

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.

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”).

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.

Hepático

EXJADE não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática. 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 possam ser atribuídos 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 preexistentes 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.

Gastrintestinal

Podem ocorrer irritações gastrintestinais (GI) durante o tratamento com EXJADE. Foram relatados ulcerações gastrintestinais superiores e hemorragia em pacientes recebendo EXJADE, incluindo 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.

Deve-se ter cautela em pacientes que estejam tomando EXJADE em combinação com drogas que são conhecidas como ulcerogênicas potenciais, tais como antiinflamatórios não-esteroidais, corticosteróides, 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.

Distúrbios de pele

Erupções de pele (*rash*) podem aparecer durante o tratamento com EXJADE. Para os casos de erupções (*rash*) de severidade leve ou moderada, EXJADE deve ser continuado sem ajuste de dose, uma vez que a erupção (*rash*) frequentemente se resolve espontaneamente. Para erupções (*rash*) mais graves, quando a interrupção do tratamento pode ser necessária, EXJADE pode ser reintroduzido após resolução da erupção (*rash*) em uma dose menor, seguida por escalonamento gradual de dose. Em casos graves, esta reintrodução pode ser conduzida em combinação com administração oral de esteróides por um período curto. Casos raros de eritema multiforme foram relatados durante o tratamento com EXJADE.

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 $\mu g/L$, 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.

EXJADE não foi associado com retardo no crescimento de crianças seguidas por até 5 anos em estudos clínicos. 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).

EXJADE não deve ser combinado com outras terapias quelantes de ferro, pois a segurança de tais combinações não foi estabelecida.

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

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

Como uma precaução, é recomendado que EXJADE não deve ser usado durante a gravidez a menos que claramente necessário.

EXJADE enquadra-se na categoria B de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Lactação

Em estudos em animais, deferasirox foi demonstrado ser rápido e extensivamente secretado no leite materno. Não foram observados efeitos na ninhada. Não se sabe se o deferasirox é secretado no leite humano. A lactação não é recomendada durante o tratamento com EXJADE.

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 (vide “Reações adversas”).

Incompatibilidade

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

Interações medicamentosas

Agentes que podem diminuir a exposição sistêmica ao EXJADE

Em estudo com voluntários sadios, a administração concomitante de EXJADE (dose única de 30 mg/kg) e rifampicina, potente indutor de UDP-glucosiltransferase (UGT) (dose repetida de 600 mg/dia) resultou em diminuição da exposição de deferasirox de 44% (90% IC: 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 o indutor potente de UGT forem usados concomitantemente, aumentos na dose de EXJADE devem ser considerados baseados na resposta clínica à terapia.

Interação com alimentos

A biodisponibilidade do deferasirox 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”).

A dispersão dos comprimidos de EXJADE em suco de laranja ou maçã não afeta a biodisponibilidade.

Interação com agentes metabolizados pela CYP3A4

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

Interação com agentes metabolizados pela CYP2C8

Em estudo com voluntários sadios, a administração concomitante de EXJADE (dose repetida de 30 mg/kg/dia) e o substrato da repaglinida CYP2C8 (dose única de 0,5mg) resultou em aumento na AUC e $C_{máx}$ de repaglinida de 131% (90% IC: 103% - 164%) e 62% (90% IC: 42%-84%), respectivamente. Se

EXJADE e repaglinida são usados concomitantemente, deve ser feito monitoramento cuidadoso dos níveis de glicose. A interação entre EXJADE e outros substratos como paclitaxel não podem ser excluídos.

Outras informações

Não foram observadas interações entre EXJADE e digoxina em voluntários sadios.

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.

Interações previstas resultantes do uso de medicação concomitante não recomendada

A administração concomitante de EXJADE e preparações antiácidas contendo alumínio não foi estudada formalmente. Embora deferisirox tenha uma afinidade mais baixa com alumínio do que com 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 antiinflamatórios não-esteroidais, corticosteróides, ou bisfosfonatos orais, e com o uso de EXJADE em pacientes recebendo anticoagulantes pode aumentar o risco de irritação gastrintetinal (“Precauções e advertências”).

Reações adversas

As reações mais frequentes reportadas durante o tratamento crônico com EXJADE em pacientes adultos e pediátricos incluem distúrbios gastrintestinais 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”).

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”).

As seguintes reações adversas, listadas na Tabela 1, 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 1 - Reações adversas relatadas nos estudos clínicos

Distúrbios psiquiátricos

incomum: ansiedade, distúrbios do sono

Distúrbios do sistema nervoso

comum: cefaléia

incomum: tontura

Distúrbios visuais

incomum: catarata prematura, maculopatia

raro: neurite óptica

Distúrbios auditivos e do labirinto

incomum: perda de audição

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino

incomum: dor faringolaríngea

Distúrbios gastrintestinais

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

incomum:	hemorragia gastrointestinal, úlcera gástrica (incluindo úlceras múltiplas), úlcera duodenal, gastrite
raro:	esofagite
Distúrbios hepato-biliares	
comum:	aumento de transaminases
incomum:	hepatite, colelitíase
Distúrbios da pele e de tecidos subcutâneos	
comum:	erupção (<i>rash</i>), prurido
incomum:	distúrbios de pigmentação
raro:	eritema multiforme
Distúrbios renais e urinários	
muito comum:	aumento de creatinina sérica
comum:	proteinúria
incomum:	tubulopatia renal (síndrome de Fanconi)
Distúrbios gerais e condições do local de administração	
incomum:	pirexia, edema, fadiga

Listagem de reações adversas de relatos espontâneos pós-comercialização

Reações adversas relatadas espontaneamente, apresentadas na Tabela 2, foram reportadas voluntariamente e, nem sempre, é possível estabelecer uma frequência confiável ou a relação causal com a exposição à droga

Tabela 2 - Reações adversas derivadas de relatos espontâneos

Distúrbios renais e urinários

falência renal aguda (em geral, aumentos de creatinina sérica > 2 vezes o limite superior da normalidade e, geralmente, reversível após interrupção do tratamento)

Distúrbios hepáticos

falência hepática

Distúrbios da pele e de tecidos subcutâneos

vasculite leucocitoplástica, urticária, alopecia

Distúrbios do sistema imunológico

reações de hipersensibilidade (incluindo anafilaxia e angioedema)

Após a comercialização, ocorreram relatos (ambos espontâneos e de estudos clínicos) de citopenias, incluindo neutropenia e trombocitopenia, em pacientes tratados com EXJADE. A maioria destes pacientes tinham distúrbios hematológicos preexistentes, que são frequentemente associados à falência medular (vide "Advertências"). A relação destes episódios com o tratamento com EXJADE é incerta.

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.

ATENÇÃO: este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer.

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 consequências 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.

Sinais agudos de superdose podem incluir náusea, vômito, cefaléia e diarreia. Superdose pode ser tratada por indução de êmese ou por lavagem gástrica e por tratamento sintomático.

Armazenagem

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Reg. MS – 1.0068.1040
Farm. Resp.: Marco A. J. Siqueira - CRF-SP 23.873

Fabricado por: Novartis Pharma Stein AG, Stein, Suíça
Importado por: Novartis Biociências S.A.
Av. Ibirama, 518 - Complexos 441/3 - Taboão da Serra - SP
CNPJ: 56.994.502/0098-62
Indústria Brasileira

Lote, data de fabricação e de validade: vide cartucho.

TM = Marca depositada em nome de Novartis AG, Basileia, Suíça.



BPI 15.07.2009
Tracking number – 2009-PSB/GLC-0199-e