

Roxifer® Deferasirox

Comprimidos dispersables

Vía de administración: VO

Industria Argentina
Venta bajo receta

COMPOSICIÓN

Cada comprimido dispersable contiene:

	Roxifer® 125 mg	Roxifer® 250 mg	Roxifer® 500 mg
Deferasirox	125 mg	250 mg	500 mg
Lactosa monohidrato	100 mg	200 mg	400 mg
Lactosa monohidrato CD	75 mg	150 mg	300 mg
Crospovidona	100 mg	200 mg	400 mg
Dióxido de silicio coloidal	3,75 mg	7,5 mg	15 mg
Lauril sulfato de sodio	3,75 mg	7,5 mg	15 mg
Celulosa microcristalina PH 102	75 mg	150 mg	300 mg
Povidona K30	15 mg	30 mg	60 mg
Estearato de magnesio	2,5 mg	5 mg	10 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente quelante.

Código ATC: V03AC03

INDICACIONES

Tratamiento de la sobrecarga de hierro transfusional

Roxifer® esta indicado para el tratamiento de la sobrecarga de hierro crónica secundaria a transfusiones de sangre (hemosiderosis transfusional) en pacientes adultos y niños de dos o más años. Esta indicación se basa en la disminución de la concentración de hierro a nivel del hígado y los valores de ferritina sérica.

Tratamiento de la sobrecarga crónica de hierro en síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones

Roxifer® esta indicado en la terapia de la sobrecarga crónica de hierro en pacientes de 10 o más años con talasemia no dependiente de transfusiones y en donde la concentración hepática de hierro (CHH) es de al menos 5 miligramos de hierro/gramo de hígado (peso seco) (mg Fe/g dw) y con un valor de ferritina sérica mayor de 300 µg/l. Esta indicación se basa en la mejoría de la CHH a valores inferiores a 5 mg Fe/g dw. No se demostró una mejoría en la supervivencia o en los síntomas relacionados con la enfermedad.

Limitaciones en su uso

No fueron realizados estudios con deferiasirox en pacientes con síndromes mielodisplásicos y sobrecarga crónica de hierro secundaria a transfusiones de sangre.

No fue establecida la seguridad y eficacia de deferiasirox con otros quelantes del hierro.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

Deferiasirox es un quelante activo que por vía oral es selectivo por el hierro (como Fe3+). Es un ligando tridentado que se une con alta afinidad con el hierro en una relación 2:1. Aunque el deferiasirox tiene una baja afinidad por el zinc y el cobre, existe una disminución variable en la concentración de estos metales luego de la administración de deferiasirox. Se desconoce el significado clínico de esta disminución.

Farmacodinamia

Los efectos farmacodinámicos, los cuales fueron evaluados mediante un ensayo del balance metabólico del hierro, mostraron que deferiasirox (10, 20 y 40 mg/kg/día) indujo una excreción de hierro de 0,119; 0,329; y 0,445 mg Fe/kg de peso corporal/día, respectivamente, dentro de un rango clínicamente relevante (0,1 - 0,5 mg/kg/día). La excreción de hierro fue predominantemente fecal.

Farmacocinética

Absorción

Deferiasirox se absorbe luego de la administración oral con una T_{max} de aproximadamente 1,5 a 4 horas. La C_{max} y el ABC de deferiasirox aumentan de forma directamente proporcional a la dosis luego de una única administración y en fase de meseta. La exposición al deferiasirox aumenta con un factor de acumulación entre 1,3 a 2,3 luego de múltiples dosis. La biodisponibilidad absoluta del deferiasirox en comprimidos es del 70% comparado con la administración vía intravenosa (IV). La biodisponibilidad del deferiasirox aumenta en forma variable cuando se ingiere con las comidas.

Distribución

Deferiasirox tiene una alta unión a proteínas plasmáticas (99%), casi exclusivamente a la albúmina. El porcentaje de deferiasirox confinado a los glóbulos blancos fue del 5%. El volumen de distribución en estado de meseta es de aproximadamente 14 l, en los adultos.

Metabolismo

La principal vía de metabolización es la glucuronidación, con la subsiguiente excreción biliar. Puede ocurrir cierta recirculación entero hepática (reconjugación de los glucoronidos en el intestino y la reabsorción subsiguiente). Este proceso fue confirmado

en un estudio en voluntarios sanos, donde la administración de colestiramina luego de una única dosis de deferiasirox resultó en una disminución del 45% del ABC. El deferiasirox es glucuronizado, principalmente, por la UGT1A1 y en menor medida por la UGT1A3. El metabolismo oxidativo del deferiasirox catalizado por la CYP450 parece ser menos importante en los seres humanos (en torno al 8%).

La hidroxurea no inhibe el metabolismo del deferiasirox *in vitro*.

Excreción

El deferiasirox y sus metabolitos son principalmente excretados por las heces (84%). La excreción renal es mínima (8% de la dosis administrada). La vida media de eliminación ($t_{1/2}$) puede variar desde 8 a 16 horas.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Pediatría

La exposición sistémica de deferiasirox, luego de la administración oral en dosis únicas o repetidas, en niños y adolescentes es menor que en pacientes adultos. En niños menores de 6 años la exposición sistémica es aproximadamente un 50% menor que en los adultos.

Geriatría

La farmacocinética de deferiasirox no fue estudiada en esta población (mayores de 65 años)

Sexo

Las mujeres presentan un aclaramiento aparente del deferiasirox ligeramente menor (17,5%) al de los hombres.

Deterioro renal

En comparación con los pacientes con síndrome mielodisplásico (SMD) y aclaramiento de creatinina mayor a 60 ml/min, los pacientes con SMD y aclaramiento de creatinina entre 40 a 60 ml/min (n = 34), tuvieron, aproximadamente, un aumento del 50% de la concentración plasmática de deferiasirox.

Prolongación del QT

Fueron evaluados los efectos del deferiasirox (20 y 40 mg/kg/día) sobre el intervalo QT, en un estudio de dosis única, doble ciego, aleatorio controlado contra placebo y droga activa (moxifloxacina 400 mg), en grupos paralelos de 182 voluntarios (hombres y mujeres) entre 18 y 65 años. En este estudio, no se evidenció prolongación del intervalo QTc.

DOSIS Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Sobrecarga de hierro transfusional

La terapia con **Roxifer®** se debe considerar en pacientes con evidencia de sobrecarga de hierro secundaria a transfusiones. Dentro de estos pacientes se encuentran aquellos que recibieron al menos 100 ml/kg de glóbulos rojos concentrados (por ejemplo: al menos 20 unidades de glóbulos rojos concentrados para una persona que pesa 40 kg o más) y una ferritina sérica mayor de 1000 mcg/l.

Antes del tratamiento, se debe obtener:

- Valores de ferritina sérica
- Valores de creatinina sérica por duplicado (debido a las variaciones en las medidas) y la determinación del aclaramiento de creatinina (método de Cockcroft - Gault).
- Transaminasas séricas y bilirrubina
- Exámenes basales de audición y oftalmológicos.

Dosis Inicial

Se recomienda una dosis inicial de **Roxifer®** de 20 mg/kg/día. Las dosis (en mg/Kg) deben calcularse y redondearse al comprimido entero de la concentración más cercana. **Roxifer®** está disponible en 3 dosis farmacéuticas (125 mg, 250 mg y 500 mg).

Ajuste de dosis

Luego del comienzo de la terapia, se deben monitorear los valores séricos de ferritina en forma mensual y ajustar la dosis de **Roxifer®**, de ser necesario cada 3 a 6 meses, basándose en la tendencia de la ferritina sérica. Los ajustes de dosis se pueden llevar a cabo por pasos de 5 a 10 mg/kg y deberán personalizarse de acuerdo con los objetivos terapéuticos y la respuesta de cada paciente (mantenimiento o reducción de la carga de hierro). Los pacientes que no son controlados con dosis de 30 mg/kg (por ejemplo: pacientes con valores de ferritina sérica persistentemente por encima de 2500 µg/l y sin una tendencia decreciente en el tiempo), deben considerarse dosis de hasta 40 mg/kg. No se recomiendan dosis por encima de 40 mg/kg.

En pacientes que alcanzaron los valores deseados de ferritina sérica (habitualmente entre 500 y 1000 µg/l), debiera considerarse reducir la dosis de **Roxifer®** administrada en pasos de 5 a 10 mg/kg, para mantener los niveles de ferritina sérica dentro del rango deseado.

Se debe considerar la interrupción temporaria de **Roxifer®** en pacientes con valores de ferritina por debajo de 500 µg/ml. Tal como ocurre con otros tratamientos quelantes de hierro, el riesgo de toxicidad de **Roxifer®** puede verse incrementado cuando se administran dosis elevadas en pacientes con baja sobrecarga de hierro o con niveles de ferritina sérica que están apenas elevadas.

Tratamiento de la sobrecarga crónica de hierro en síndromes talasémicos no dependiente de transfusiones.

Roxifer® debe ser considerado en aquellos pacientes con talasemia no dependiente de transfusiones con una carga hepática de Hierro (CHH) de al menos 5 mg Fe/g dw y una ferritina sérica mayor de 300 µg/l.

Dosis de inicio

La dosis recomendada de **Roxifer®** es de 10 mg/kg de peso corporal una vez por día. El cálculo de la dosis (mg/kg/día) debe acercarse al comprimido entero más próximo. En aquellos pacientes con valores basales de 15 mg Fe/g dw, debe considerarse dosis de 20 mg/kg/día luego de cuatro semanas.

Ajuste de dosis

Durante el tratamiento se deben seguir las siguientes recomendaciones.

- Monitorear los valores de ferritina sérica en forma mensual e interrumpir la terapia cuando los valores sean menores de 300 µg/l y la CHH disminuya a valores menores de 3 mg Fe/g dw.
- Monitorear la CHH cada seis meses, si la misma permanece por encima de 7 mg/Fe/g dw, se debe aumentar la dosis de deferasirox hasta un máximo de 20 mg/kg/día.
- Si luego de seis meses de tratamiento, los valores de la CHH se mantienen entre 3 - 7 mg Fe/g dw, se debe continuar la terapia con deferasirox con dosis no mayores de 10 mg/kg/día.
- Se debe interrumpir el tratamiento con deferasirox cuando los valores de la CHH sean menores de 3 mg Fe/g dw y se debe seguir monitoreando sus valores.
- Se deben solicitar recuentos de glóbulos blancos, funciones hepáticas y renales.

- Se debe restaurar la terapia con deferasirox cuando los valores de la CHH sean superiores a 5 mg Fe/g dw.

Poblaciones especiales (sobrecarga de hierro transfusional y síndromes talasémicos no dependiente de transfusiones)

Pacientes con deterioro hepático

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con deterioro hepático leve (Child-Pugh A).

Se debe disminuir la dosis inicial en un 50% en los pacientes con deterioro hepático moderado (Child-Pugh B).

Se debe evitar **Roxifer**® en pacientes con deterioro hepático severo (Child-Pugh C).

Es preciso controlar la función hepática en todos los pacientes antes del inicio del tratamiento, cada 2 semanas durante el primer mes y mensualmente a partir del segundo mes de tratamiento.

Pacientes con deterioro renal

Roxifer® deberá administrarse con cautela en pacientes cuyas concentraciones séricas de creatinina sobrepasen el límite superior del intervalo de valores normales para su edad. Se deberá ser especialmente cuidadoso en aquellos pacientes con aclaramiento de creatinina entre 40 y 60 ml/min, particularmente en pacientes con factores adicionales de riesgo que puedan afectar la función renal, tales como medicaciones concomitantes, deshidratación o infecciones severas. Las recomendaciones posológicas iniciales para los pacientes con insuficiencia renal son similares a las descriptas anteriormente. Es preciso controlar mensualmente la creatinina sérica en todos los pacientes y si es necesario, disminuir la dosis diaria en 10 mg/kg.

Modificación de la dosis de Roxifer® de acuerdo a la creatinina sérica:

Se recomienda, la siguiente modificación de la dosis, en pacientes con aumento de la creatinina sérica en tratamiento con deferasirox.

Sobrecarga de hierro secundario a transfusiones

Adultos y adolescentes (edad 16 o más años)

Si la creatinina sérica aumenta en un 33% o más por encima de los valores basales promedio, se deberá repetir la creatinina en una semana y si persiste elevada en el mismo porcentaje, se debe disminuir la dosis 10 mg/ kg.

Pacientes pediátricos

Se debe disminuir la dosis de deferasirox en 10 mg/ kg si los valores de creatinina sérica aumentan más del 33% por encima de los valores normales de base y si son mayores que el límite superior de la normalidad para esa edad.

Todos los pacientes (independientemente de la edad)

Se debe discontinuar la terapia si los valores de creatinina son dos veces mayores de los valores superiores de la normalidad para esa edad o si el aclaramiento de creatinina es menor a 40 ml/ min.

Talasemia no dependiente de las transfusiones

Adultos y adolescentes (edad igual o superior a 16 años).

Si la creatinina sérica aumenta en un 33% o más por encima de los valores basales en promedio, se debe repetir la determinación de creatinina sérica dentro de una semana y si esta permanece elevada en un 33% o más, se debe suspender la terapia si la dosis es de 5 mg/ kg o disminuir en un 50% si la dosis es de 10 o 20 mg/ kg.

Pacientes pediátricos (edad 10 a 15 años)

Se debe disminuir la dosis en 5 mg/kg si los valores de creatinina sérica aumentan en un 33% por encima de los valores promedios basales y si son mayores para la edad por encima del límite superior de la normalidad.

Todos los pacientes (independientemente de la edad)

Se debe discontinuar la terapia en aquellos pacientes con valores de creatinina sérica dos veces por encima de los valores apropiados para la edad o con un aclaramiento de creatinina menor a 40 ml/min.

Modificación de la dosis basándose en medicaciones concomitantes

Inductores de la UDP glucuronosiltransferasa (UGT)

El uso concomitante de inductores de la UGT disminuye la exposición sistémica del deferasirox. Se debe evitar el uso de inductores potentes de la UGT, como: rifampicina, fenitoína, fenobarbital, ritonavir. Si se debe administrar **Roxifer**® con algunos de estos agentes, se debe considerar en aumentar la dosis de **Roxifer**® en un 50% y monitorear los valores de ferritina sérica y la respuesta clínica para futuras modificaciones.

Secuestradores de ácidos biliares

El uso concomitante de secuestradores de los ácidos biliares disminuye la exposición sistémica de deferasirox (por ejemplo: colestiramina, colesevelam, colestipol). Si se administra deferasirox con algunos de estos agentes, se debe considerar un aumento en la dosis inicial de deferasirox en una 50% y monitorear los valores séricos de ferritina y la respuesta clínica para evaluar modificaciones de la dosis.

ADMINISTRACIÓN

Los comprimidos no se deben masticar ni tragar enteros. Se debe tomar **Roxifer**® en forma diaria, con el estómago vacío al menos 30 minutos antes de comer y preferiblemente todos

los días a la misma hora. Los comprimidos se dispersan removiendo en un vaso con agua o jugo de manzana o naranja (100 - 200 ml) hasta obtener una suspensión fina.

Luego de bebida la suspensión, se debe enjuagar el vaso con un pequeño volumen de líquido y beber los restos de medicamento que hubiesen quedado adheridos a las superficies. No se debe tomar deferasirox con antiácidos que contengan aluminio. No se recomienda la dispersión en bebidas gaseosas o leche debido a la formación de espuma y a la lentitud de la dispersión, respectivamente.

CONTRAINDICACIONES

Roxifer® es contraindicado en pacientes con:

- Creatinina sérica mayor de dos veces el valor del límite superior de la normalidad apropiado para esa edad o un aclaramiento de creatinina menor de 40 ml/min.
- Síndrome mielodisplásico de alto riesgo
- Enfermedades malignas avanzadas
- Recuento de plaquetas menor de 50.000/mm³
- Hipersensibilidad conocida al deferasirox o cualquier componente de la formulación.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Toxicidad renal, falla renal y proteinuria

Deferasirox puede causar falla renal aguda, que puede ser fatal en algunos pacientes y en otros requerir de diálisis. En la experiencia post comercialización se demostró que la mayoría de las muertes ocurrieron en pacientes con comorbilidades múltiples y los cuales estaban en etapas avanzadas de su enfermedad hematológica. En los ensayos clínicos, los pacientes tratados con deferasirox, experimentaron aumento en la creatinina sérica en forma dependiente de la dosis.

En los pacientes con sobrecarga de hierro secundaria a transfusiones, estos aumentos ocurrieron en forma más frecuente comparados con los pacientes que fueron tratados con deferoxamina (38% versus 14%, respectivamente).

Se sugiere la medición de la creatinina sérica por duplicado (debido a variaciones en las mediciones) y la determinación del aclaramiento de creatinina (estimada por el método de Cockcroft - Gault) antes del inicio del tratamiento en todos los pacientes, para establecer un valor de confianza. El monitoreo de la creatinina sérica debe realizarse semanalmente durante el primer mes luego del inicio de la terapia o la modificación del tratamiento y luego en forma mensual. El monitoreo de la creatinina sérica y/o el aclaramiento de creatinina, debe ser más frecuente si los valores de creatinina aumentan. Puede ser necesaria la disminución de la dosis, interrupción o discontinuación del tratamiento. **Roxifer**® está contraindicado en pacientes con un aclaramiento de creatinina menor de 40 ml/min o valores de creatinina sérica mayores de dos veces por encima del valor superior de la normalidad para la edad del paciente. Se ha reportado túbulo nefrótico, incluso anemia de Fanconi, en pacientes tratados con deferasirox, la mayoría niños o adolescentes con beta talasemia y valores de ferritina sérica mayor de 1500 µg/l.

En un estudio, se reportó proteinuria intermitente (proteínas urinarias/creatinina >0,6 mg/dl) en el 18% de los pacientes tratados con deferasirox en comparación con el 7,2% de pacientes tratados con deferoxamina. Se recomienda el monitoreo mensual de la proteinuria, ya que se desconoce el mecanismo de producción como así también, su significado clínico.

Falla y toxicidad hepática

Se debe evitar el uso de **Roxifer**® en pacientes con deterioro hepático severo (Child-Pugh C). Se debe disminuir la dosis de inicio en pacientes con deterioro hepático moderado (Child-Pugh B). Los pacientes con deterioro hepático leve (Child-Pugh A) o moderado (Child-Pugh B) pueden tener un mayor riesgo de toxicidad hepática.

Deferasirox puede causar injuria hepática, que puede llegar a ser fatal. En uno de los estudios, 4 pacientes (1,3%) discontinuaron la terapia por toxicidad hepática (hepatitis inducida por droga en dos pacientes y aumento de las transaminasas en otros dos pacientes). En otro estudio, la misma cantidad de pacientes (4) discontinuaron la terapia (dos por hepatitis inducida por drogas y aumento en las transaminasas en los otros dos pacientes). La toxicidad hepática impresiona ser más común en los pacientes mayores de 55 años. La falla hepática fue mayor en pacientes con comorbilidades significativas, que incluyeron cirrosis hepática y falla multiorgánica.

Se recomienda la medición de transaminasas (ASAT y ALAT) y bilirrubina en todos los pacientes antes del inicio de la terapia y cada dos semanas durante el primer mes de tratamiento y luego en forma mensual. Se debe considerar la modificación de la dosis o interrupción del tratamiento en caso de elevaciones severas o persistentes.

Úlcera gastrointestinal, hemorragia y perforación

Se han reportado episodios de hemorragia gastrointestinal, incluso fatales, especialmente en pacientes ancianos con patologías hematológicas malignas avanzadas y/o bajo recuento de plaquetas. También se comunicó irritación gastrointestinal superior no fatal, úlceras y hemorragias, en pacientes adultos, en niños y adolescentes. Se sugiere el monitoreo de signos y síntomas de úlceras gastrointestinales (úlceras y hemorragia) durante el tratamiento con **Roxifer**® e iniciar, prontamente, las evaluaciones adicionales y el tratamiento necesario de sospechar eventos gastrointestinales serios. El riesgo de hemorragia gastrointestinal puede aumentar cuando se administra deferasirox en combinación con drogas con potencial ulcerogénico o hemorrágico, como los anti inflamatorios (AINE), corticoides, bisfosfonatos orales o anticoagulantes. Hay reportes de úlceras complicadas con perforación gastrointestinal, incluso fatales.

Supresión de la médula ósea

Se han comunicado en pacientes tratados con deferasirox neutropenia, agranulocitosis, empeoramiento de la anemia, en algunos casos fatales.

Los desórdenes hematológicos previos pueden aumentar este riesgo. Se recomienda el monitoreo del hemograma en todos los pacientes. Se debe interrumpir el tratamiento con **Roxifer®** en pacientes que desarrollan citopenias hasta que la causa de la neutropenia halla sido determinada.

Roxifer® esta contraindicado en pacientes con recuento de plaquetas menor a 50.000/mm³.

Aumento del riesgo de toxicidad en pacientes geriátricos

Deferasirox está asociado con reacciones adversas serias y fatales (post comercialización) predominantemente en pacientes ancianos. Se recomienda el monitoreo frecuente de los mismos.

Hipersensibilidad

Deferasirox puede causar serias reacciones de hipersensibilidad (como anafilaxia y angioedema), que generalmente ocurren dentro del primer mes de tratamiento. Si la reacción es severa, se debe discontinuar el tratamiento con **Roxifer®** e instituir las medidas apropiadas.

Roxifer® esta contraindicado en los pacientes con reacciones de hipersensibilidad conocidas al deferasirox.

Reacciones dérmicas severas

Se han reportado con el uso de deferasirox reacciones dérmicas severas, incluyendo síndrome de Stevens - Johnson (SSJ) y eritema multiforme. De sospecharse el SSJ o eritema multiforme, se debe discontinuar inmediatamente el tratamiento y no reintroducir la terapia con **Roxifer®**.

Erupciones dérmicas

Durante el tratamiento con deferasirox pueden diagnosticarse episodios de erupciones, que pueden ser de leves a moderadas.

En estos casos la terapia con **Roxifer®** puede continuar sin ajustes de dosis, ya que estas erupciones generalmente resuelven en forma espontánea. En los casos severos se debe interrumpir el tratamiento con **Roxifer®**. Se puede considerar, luego de la resolución de la erupción, la reintroducción con una dosis menor con aumento paulatino de la dosis.

Anormalidades oculares y auditivas

Las alteraciones auditivas (pérdida de la audición en la alta frecuencia, disminución de la audición) y disturbios oculares (opacidad del cristalino, cataratas, elevaciones de la presión intraocular y desórdenes en la retina) fueron reportados en una frecuencia muy baja <1% en los ensayos clínicos. Antes de iniciar el tratamiento con **Roxifer®** se sugiere la realización de una audiometría y exámenes oftalmológicos (examen con lámpara de hendidura y fondo de ojo) y luego en intervalos regulares (cada 12 meses). De presentarse alteraciones, el monitoreo debe ser mas frecuente. Se puede considerar la disminución en la dosis o la interrupción del tratamiento.

Otras consideraciones

En los pacientes con sobrecarga de hierro secundario a transfusiones, se debe medir la concentración de ferritina sérica en forma mensual para evaluar la posible sobrecarga del hierro. Si la concentración de ferritina sérica disminuye por debajo de 500 µg/l, se debe tomar en consideración la interrupción del tratamiento con **Roxifer®**, habida cuenta que la sobrecarga puede aumentar la toxicidad de deferasirox.

En los pacientes con talasemia no dependiente de transfusiones, la medición del CHH por biopsia hepática u otros métodos debe realizarse cada 6 meses. Se debe interrumpir la administración de **Roxifer®** cuando los valores de CHH disminuyan por debajo de 3 mg Fe/g dw. Si la medición de ferritina sérica disminuye por debajo de 300 mcg Fe/g dw, se debe interrumpir el tratamiento con **Roxifer®** y obtener una biopsia hepática para medición del CHH.

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han estudiado los efectos del deferasirox sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas. Los pacientes que presentan mareos como reacción adversa poco frecuente deberán tener precaución cuando conduzcan o utilicen maquinarias.

Intolerancia a la lactosa

Roxifer® contiene lactosa en su composición. No se recomienda su administración a pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp, problemas de absorción de glucosa o galactosa o deficiencia grave de lactasa.

EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

Categoría C

No hay estudios adecuados y bien controlados con deferasirox en pacientes embarazadas.

No se dispone de datos clínicos sobre la exposición al deferasirox durante el embarazo. Los estudios realizados en animales revelan una cierta toxicidad en la reproducción a dosis tóxicas para la progenitora. Se desconoce cual es el riesgo para los seres humanos.

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

Lactancia

Deferasirox y sus metabolitos pasan a la leche en las ratas, no se sabe si deferasirox pasa a la leche materna. Dado que muchas drogas pasan a la leche humana y por el potencial de reacciones adversas serias en los lactantes por el deferasirox y sus metabolitos, se debe tomar como decisión si discontinuar la lactancia o la droga, teniendo en cuenta la importancia de la

droga para la madre. No se recomienda la administración de **Roxifer®** durante la lactancia.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Antiácidos que contienen en su preparación aluminio.

El uso concurrente de deferasirox con antiácidos que contienen aluminio no esta formalmente estudiado. Aunque el deferasirox tiene una menor afinidad por el aluminio que por el hierro, se debe evitar el uso de deferasirox con preparaciones que contengan aluminio debido al mecanismo de acción del deferasirox.

Agentes metabolizados por la CYP3A4

Deferasirox puede inducir a la CYP3A4 dando como resultado una disminución en la concentración de los sustratos de esta enzima cuando las drogas se administran en forma concurrente. Por lo tanto, se sugiere un estrecho monitoreo de los signos de disminución de la eficacia cuando deferasirox se administra con drogas metabolizadas por la CYP3A4 (por ejemplo: alfentanilo, aprepitant, budesonida, buspirona, conivaptan, ciclosporina, darifenacina, darunavir, dasatinib, dihidroergotamina, dromedrona, eletriptan, eplerenona, ergotamina, everolimus, felodipina, fentanilo, agentes hormonales contraceptivos, fluticasona, lopinavir, lovastatina, lurasidona, maraviroc, midazolam, nisoldipina, pimozida, quetiapina, quinidina, saquinavir, sildenafil, simvastatina, sirolimus, tacrolimus, tolaptan, tipranavir, triazolam, ticagrelor y vardenafil).

Agentes metabolizados por la CYP2C8

El deferasirox inhibe a la CYP2C8 dando como resultado un aumento en la concentración de los sustratos de la CYP2C8 (por ejemplo: repaglinida y pacitaxel) cuando estas drogas se administran en forma concurrente.

Cuando se utiliza concomitantemente **Roxifer®** y repaglinida, se debe controlar cuidadosamente los niveles de glucemia. Se debe monitorear en forma estrecha a los pacientes con signos de toxicidad cuando deferasirox se administra en forma concomitante con sustratos de la CYP2C8.

Agentes metabolizados por la CYP1A2

Deferasirox inhibe a la CYP1A2 dando como resultado un aumento en los sustratos de la CYP1A2 (por ejemplo: alosetron, cafeína, duloxetine, melatonina, ramelteon, tacrina, teofilina, tizanidina) cuando estas drogas se administran en forma concurrente.

Cuando se administra en forma concurrente teofilina con deferasirox se sugiere monitorear las concentraciones plasmáticas de teofilina y considerar la modificación de la dosis de teofilina. Se debe monitorear en forma estrecha a los pacientes cuando se administra deferasirox con otras drogas metabolizadas por la CYP1A2.

Agentes inductores del metabolismo de la UDP - glucuronosiltransferasa (UGT)

Deferasirox es un sustrato de la UGT1A1 y en menor medida de la UGT1A3. El uso concomitante de deferasirox con inductores potentes de la UGT (por ejemplo: rifampicina, fenitoína, fenobarbital, ritonavir) puede dar como resultado una disminución en la eficacia de deferasirox, debido a una posible disminución en las concentraciones de deferasirox.

Se debe evitar el uso concomitante de inductores potentes de la UGT con **Roxifer®**. Se debe considerar un aumento en la dosis inicial de **Roxifer®** si se administran estas drogas en forma concurrente.

Quelantes de los ácidos biliares

Se debe evitar el uso concomitante de los quelantes de los ácidos biliares (por ejemplo: colestiramina, colesvelam, colestipol) con **Roxifer®**, debido a la posible disminución en la concentración de deferasirox.

El uso concomitante de deferasirox con colestiramina puede resultar en una disminución de la eficacia del deferasirox. En voluntarios sanos, la administración de colestiramina luego de una sola dosis de deferasirox, provocó una disminución del 45% del ABC del deferasirox.

Si se administran estos agentes en forma concurrente, se debe considerar el aumento en la dosis inicial de deferasirox a 30 mg/kg y controlar los niveles de ferritina sérica y las respuestas clínicas para modificaciones de dosis adicionales.

CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS Y DETERIORO DE LA FERTILIDAD

Un estudio en ratas Wistar sobre carcinogenicidad (104 semanas de administración oral) no evidenció efectos carcinogénicos del deferasirox con dosis de 60 mg/kg/día (0,47 veces la dosis recomendada en los adultos sobre la base de mg/m²). Otro estudio en ratones transgénicos p53 (+/-) no mostró evidencia de carcinogenesis de deferasirox en dosis superiores a 200 mg/kg/día (0,81 veces la dosis recomendada en los adultos sobre la base de mg/m²) en machos y de 300 mg/kg/día (1,21 veces la dosis recomendada en los adultos basándose en mg/m²) en hembras.

Deferasirox fue negativo en el test de Ames y el test de aberraciones cromosómicas con linfocitos de sangre periférica. Fue positivo en 1/3 de los test *in vivo* de micronúcleo de rata. Deferasirox, dosis de 75 mg/kg/día (0,6 veces la dosis recomendada en los adultos basándose en los mg/m²) no tuvo efectos adversos sobre la fertilidad o actividad reproductiva de las ratas macho y hembra.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas notificadas de forma más frecuente durante el tratamiento crónico con deferasirox en pacientes adultos y pediátricos incluyen alteraciones gastrointestinales (principalmente náuseas, vómitos, diarrea o dolor abdominal) y erupción cutánea. La diarrea se ha notificado más frecuentemente en pacientes pediátricos de 2 a 5 años y en

pacientes de edad avanzada. Estas reacciones son dependientes de la dosis, la mayoría de leves a moderadas, generalmente transitorias y la mayoría se resuelven incluso continuando el tratamiento.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se clasifican a continuación, utilizando el siguiente criterio: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuencia no conocida	Panцитopenia ¹ , trombocitopenia ¹ , empeoramiento de la anemia ¹ , neutropenia
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuencia no conocida	Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo anafilaxis y angioedema) ¹
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuencia no conocida	Acidosis metabólica
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes	Ansiedad, alteraciones del sueño
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea
	Poco frecuentes	Mareo
Trastornos oculares	Poco frecuentes	Catarata temprana, maculopatía
	Raras	Neuritis óptica
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuentes	Pérdida de audición
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes	Dolor faringolaríngeo
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Diarrea, estreñimiento, vómitos, náuseas, dolor abdominal, distensión abdominal, dispepsia
	Poco frecuentes	Hemorragia gastrointestinal, úlcera gástrica (incluyendo úlceras múltiples), úlcera duodenal, gastritis
	Raras	Esofagitis
	Frecuencia no conocida	Perforación gastrointestinal
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Aumento de transaminasas
	Poco frecuentes	Hepatitis, colestasis
	Frecuencia no conocida	Insuficiencia hepática ¹
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción, prurito
	Poco frecuentes	Trastornos de la pigmentación
	Frecuencia no conocida	Síndrome de Stevens-Johnson ¹ , vasculitis leucocitoclástica ¹ , urticaria ¹ , eritema multiforme ¹ , alopecia ¹
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuentes	Aumento de creatinina sérica
	Frecuentes	Proteinuria
	Poco frecuentes	Tubulopatía renal (síndrome de Fanconi adquirido); glucosuria ²
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuencia no conocida	Insuficiencia renal aguda ¹ , nefritis tubulointersticial ¹ , nefrolitiasis, necrosis tubular renal ¹
	Poco frecuentes	Pirexia, edema, fatiga

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

Experiencia post comercialización

Las siguientes reacciones adversas se han reportado en forma espontánea durante el periodo de post aprobación de la droga. Habida cuenta que estas reacciones se comunican en forma voluntaria desde una población de tamaño incierto, en donde los pacientes – además - reciben otras drogas en forma concomitante, no siempre es posible estimar en forma segura la frecuencia o establecer la relación causal con la exposición a las drogas.

- Desórdenes de la piel y tejido celular subcutáneo: síndrome de Stevens - Johnson, vasculitis leucocitoclástica, urticaria, alopecia.
- Desórdenes del sistema inmune: reacciones de hipersensibilidad (incluso anafilaxis y angioedema)
- Desórdenes renales y urinarios: necrosis tubular renal, falla renal aguda, nefritis túbulo intersticial
- Desórdenes hepato biliares: falla hepática.
- Desórdenes gastro intestinales: hemorragia gastrointestinal, perforación gastrointestinal.
- Desórdenes de la sangre y el sistema linfático: empeoramiento de la anemia.

SOBREDOSIFICACIÓN

Se han notificado casos de sobredosis (2-3 veces la dosis prescrita durante varias semanas). En un caso, tuvo como consecuencia una hepatitis subclínica que se resolvió después de la interrupción de la dosis. Dosis únicas de 80 mg/kg fueron bien toleradas en pacientes talasémicos con sobrecarga férrica, observándose tan solo náuseas y diarrea leves. Signos agudos de sobredosis pueden incluir náuseas, vómitos,

cefalea y diarrea. La sobredosis se puede tratar mediante inducción del vómito o lavado gástrico y con un tratamiento sintomático.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez:
0800-444-8694
(011) 4962-6666 / 2247
Centro Nacional de Intoxicaciones:
Hospital A. Posadas:
0-800-333-0160
(011) 4654-6648 / 4658-7777

PRESENTACIONES

Roxifer® 125 mg: envase conteniendo 28 comprimidos dispersables.

Roxifer® 250 mg: envase conteniendo 28 comprimidos dispersables.

Roxifer® 500 mg: envase conteniendo 28 comprimidos dispersables.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente entre 15 °C y 30 °C. Proteger de la humedad.

Importante: Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional (Plan de gestión de riesgos), lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener.

Este medicamento debe usarse únicamente hasta la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Dirección Técnica: Pablo G. Contino - Farmacéutico.

Elaborado en: Virgilio 844/56, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 58272.

Prospecto aprobado por la ANMAT. Disposición N°: 976/2017

Fecha de última revisión: Junio 2017

Código: 540PR



Bioprofarma Bagó S.A.

Terrada 1270 (C1416ARD), CABA, Argentina
Tel.: (54 11) 4016-6200 Fax: (54 11) 4016-6222

www.bioprofarma.com
farmacovigilancia@bioprofarma.com