



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número: DI-2022-9646-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 29 de Noviembre de 2022

Referencia: 1-0047-2001-000849-21-6

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000849-21-6 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones IVAX ARGENTINA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4° de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente, contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas competentes del INAME.

Que el Plan de Gestión de Riesgo, de acuerdo al documento PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION02.PDF / 0 - 29/04/2022 15:40:27 PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION03.PDF / 0

- 29/04/2022 15:40:27 agregado por el recurrente, se encuentra aprobado por la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos del Instituto Nacional de Medicamentos mediante el expediente nro. EX 2021-118294810-APN-DGA#ANMAT .

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º: Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial SILFOX y nombre/s genérico/s DEFERASIROX, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el certificado de inscripción, según lo solicitado por la firma IVAX ARGENTINA S.A. .

ARTICULO 2º: Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION02.PDF / 0 - 06/01/2022 14:50:44, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION02.PDF / 0 - 06/01/2022 14:50:44, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 07/12/2021 14:27:50, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF - 07/12/2021 14:27:50, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION03.PDF - 07/12/2021 14:27:50, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION04.PDF / 0 - 06/01/2022 14:50:44, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION05.PDF / 0 - 06/01/2022 14:50:44, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION06.PDF / 0 - 06/01/2022 14:50:44 .

ARTICULO 3º: En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°...”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 4º: Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción.

ARTICULO 5º: Establécese que la firma IVAX ARGENTINA S.A. deberá cumplir con el informe periódico del Plan de Gestión de Riesgo aprobado por la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos del Instituto Nacional de Medicamentos.

ARTICULO 6º: En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 7º: La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 8º: Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-2001-000849-21-6

rl

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2022.11.29 15:54:08 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica



SILFOX®
DEFERASIROX 360mg
Comprimidos recubiertos
VENTA BAJO RECETA

Industria Maltesa

Contenido: 30 comprimidos recubiertos*

FORMULA

Cada comprimido recubierto de SILFOX® 360 mg contiene:

Deferasirox 360 mg

Excipientes: Crospovidona (tipo A), celulosa microcristalina tipo 101, celulosa microcristalina tipo 102, poloxamer 188, povidona K30, estearato de magnesio, sílica coloidal anhidra, hipromelosa, dióxido de titanio, macrogol 4000, talco, laca aluminica índigo carmin.

Lote N°:

Vencimiento:

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Modo de conservación: Conservar en su envase original a temperatura no mayor de 30°C.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° XX.XXX.

Elaborado y acondicionado por:

PharOS MT Ltd HF62X, Hal-Far Industrial Estate Birzebbugia BBG 3000, Malta.

Distribuido y comercializado por: IVAX ARGENTINA S.A.- Suipacha 1111 - Piso 18 (C1008AAW) Ciudad Autónoma de Bs. As.

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

Para mayor información contactarse al 0800-666-3342.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

*Este modelo de rótulo secundario también aplica a la presentación x 90 comprimidos recubiertos.



GRANDOSO Jorge Luis
CUIL 20182339483



BIRNIE Débora Marina
CUIL 27261238557



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

SILFOX®
DEFERASIROX 90 mg -180 mg-360 mg
Comprimidos recubiertos

Industria Maltesa

Venta bajo receta

FORMULA

Cada comprimido recubierto de SILFOX® 90 mg contiene:

Deferasirox 90 mg

Excipientes: Crospovidona (tipo A), celulosa microcristalina tipo 101, celulosa microcristalina tipo 102, poloxamer 188, povidona K30, estearato de magnesio, sílica coloidal anhidra, hipromelosa, dióxido de titanio, macrogol 4000, talco, laca aluminica índigo carmin.

Cada comprimido recubierto de SILFOX® 180 mg contiene:

Deferasirox 180 mg

Excipientes: Crospovidona (tipo A), celulosa microcristalina tipo 101, celulosa microcristalina tipo 102, poloxamer 188, povidona K30, estearato de magnesio, sílica coloidal anhidra, hipromelosa, dióxido de titanio, macrogol 4000, talco, laca aluminica índigo carmin.

Cada comprimido recubierto de SILFOX® 360 mg contiene:

Deferasirox 360 mg

Excipientes: Crospovidona (tipo A), celulosa microcristalina tipo 101, celulosa microcristalina tipo 102, poloxamer 188, povidona K30, estearato de magnesio, sílica coloidal anhidra, hipromelosa, dióxido de titanio, macrogol 4000, talco, laca aluminica índigo carmin.

Lea atentamente este prospecto antes de usar este medicamento y conserve el prospecto por si necesita leerlo nuevamente. Esta información no reemplaza la información brindada por su médico. Ante cualquier duda consulte a su médico. Si presenta algún efecto adverso descrito o efecto adverso no reportado, CONSULTE E INFORMESELO A SU MEDICO. Si se encuentra consumiendo otros medicamentos, DEBE CONSULTAR E INFORMAR A SU MEDICO. Este medicamento ha sido prescrito solo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.

¿QUÉ ES Y PARA QUÉ SE UTILIZA ESTE MEDICAMENTO?

¿Qué es SILFOX®?

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

¿Para qué se utiliza SILFOX®?

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

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

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

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

¿QUE ES LO QUE DEBO SABER ANTES DE TOMAR SILFOX® Y DURANTE EL TRATAMIENTO?

¿Quiénes no deben tomar SILFOX®?

No debe utilizar este medicamento si:

- Es alérgico a Deferasirox o a alguno de los demás componentes de este medicamento (ver FÓRMULA). Si éste es su caso, informe a su médico antes de tomar este medicamento. Si piensa que puede ser alérgico, consulte con su médico.
- Tiene enfermedad del riñón moderada o grave.
- Actualmente está tomando cualquier otro medicamento quelante del hierro.

¿Qué debo informar a mi médico antes de tomar SILFOX®?

Informe a su médico si usted:

- Se encuentra en un estadio avanzado del síndrome mielodisplásico (SMD, disminución en la producción de células de la sangre por la médula ósea).
- Tiene un cáncer avanzado.

¿Puedo tomar SILFOX® con otros medicamentos?

Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que está tomando o planea tomar. Ello incluye medicamentos bajo receta, medicamentos de venta libre, vitaminas y suplementos a base de hierbas.

Tomar SILFOX® con ciertos medicamentos puede causar efectos adversos.

Especialmente informe a su médico si está tomando:

- Otros quelantes de hierro, no se deben tomar con Deferasirox,
- Antiácidos (medicamentos utilizados para tratar el ardor de estómago) que contengan aluminio, no se deben tomar en el mismo momento del día que Deferasirox,
- Ciclosporina (utilizado para prevenir el rechazo de un órgano trasplantado o para otras enfermedades como artritis reumatoide o dermatitis atópica),
- Simvastatina (utilizado para disminuir el nivel de colesterol),
- Algunos analgésicos o medicamentos antiinflamatorios (p.ej. aspirina, ibuprofeno, corticosteroides),
- Bisfosfonatos orales (utilizados para tratar la osteoporosis),
- Medicamentos anticoagulantes (utilizados para prevenir o tratar los coágulos en la sangre),
- Anticonceptivos hormonales (medicamentos para el control de la natalidad),
- Bepridilo, ergotamina (utilizado para problemas de corazón y para las migrañas),
- Repaglinida (utilizado para tratar la diabetes),
- Rifampicina (utilizado para tratar la tuberculosis),
- Fenitoina, fenobarbital, carbamazepina (utilizados para tratar la epilepsia),
- Ritonavir (utilizado para el tratamiento de la infección con VIH),
- Paclitaxel (utilizado para el tratamiento del cáncer),
- Teofilina (utilizado para tratar enfermedades respiratorias como asma),
- Clozapina (utilizado para tratar trastornos psiquiátricos como esquizofrenia),
- Tizanidina (utilizado como relajante muscular),
- Colestiramina (utilizado para reducir los niveles de colesterol en la sangre),
- Busulfan (utilizado como tratamiento previo al trasplante para destruir la médula ósea original antes del trasplante).

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

Si no está seguro pregunte a su médico o farmacéutico la lista de estos medicamentos. Es importante que usted conozca y pueda describir todos los medicamentos que usted toma.

¿CÓMO DEBO TOMAR SILFOX®?

Tome SILFOX® exactamente como se lo indicó el médico, a las horas del día que correspondan, respetando las dosis y duración del tratamiento.

El tratamiento con SILFOX® será supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de la sobrecarga de hierro causada por las transfusiones sanguíneas. Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda consulte de nuevo a su médico.

Cuánto SILFOX® debe tomar

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

- La dosis diaria normal de Deferasirox comprimidos recubiertos al inicio del tratamiento para pacientes que reciben transfusiones de sangre periódicas es de 14 mg por kilogramo de peso corporal. Su médico puede recomendarle una dosis mayor o menor dependiendo de sus necesidades individuales de tratamiento.
- La dosis diaria normal de Deferasirox comprimidos recubiertos al inicio del tratamiento para pacientes que no reciben transfusiones de sangre periódicas es de 7 mg por kilogramo de peso corporal.

Dependiendo de cómo responda al tratamiento, más tarde su médico podrá ajustar su tratamiento a una dosis mayor o menor.

La dosis diaria máxima recomendada de Deferasirox comprimidos recubiertos con película es de:

- 28 mg por kilogramo de peso corporal para pacientes que reciben transfusiones de sangre periódicas,
- 14 mg por kilogramo de peso corporal para pacientes adultos que no reciben transfusiones de sangre periódicas,
- 7 mg por kilo de peso corporal para niños y adolescentes que no reciben transfusiones de sangre periódicas.

Cuándo debe tomar SILFOX®

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

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

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

Cuánto tiempo debe tomar SILFOX®

Continúe tomando SILFOX® todos los días durante el tiempo que le indique su médico. Este es un tratamiento a largo plazo, que posiblemente tenga una duración de meses o años. Su médico controlará periódicamente su situación para comprobar que el tratamiento está haciendo el efecto deseado.

¿QUÉ DEBO HACER SI DEJO DE TOMAR UNA DOSIS?

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

Si interrumpe el tratamiento con SILFOX®

No interrumpa su tratamiento a menos que se lo indique su médico. Si deja de tomarlo, el exceso de hierro no se eliminará de su cuerpo.

¿QUÉ DEBO HACER EN CASO DE SOBREDOSIS?

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

En caso de sobredosis consulte a su médico, concurra al Hospital más cercano o comuníquese a los centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247; Hospital Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

¿QUÉ PRECAUCIONES DEBO TOMAR DURANTE EL TIEMPO QUE SE UTILIZA ESTE MEDICAMENTO?

Consulte a su médico si:

- Tiene un problema de riñón o hígado.
- Tiene un problema de corazón debido a la sobrecarga de hierro.
- Nota una disminución pronunciada de la cantidad de orina que elimina (signo de un problema del riñón).
- Desarrolla una erupción grave, o bien dificultad para respirar y mareo o hinchazón principalmente de la cara y la garganta (signos de una reacción alérgica grave).
- Experimenta una combinación de cualquiera de los siguientes síntomas: una erupción, enrojecimiento de la piel, ampollas en los labios, ojos o boca, descamación de la piel, fiebre alta, síntomas gripales, ganglios linfáticos inflamados (signos de una reacción grave en la piel).
- Nota una combinación de somnolencia, dolor de la parte superior derecha del abdomen, color amarillento o más amarillento de la piel o los ojos y color oscuro en la orina (signos de problemas del hígado).
- Nota dificultad para pensar, recordar información o resolver problemas, o está menos consciente o despierto o se siente adormilado y sin fuerzas (signos de un nivel alto de amoníaco en sangre, que pueden estar asociados con problemas de hígado o de riñón).
- Sufre vómitos con sangre y/o heces negras.
- Sufre dolor abdominal frecuente, particularmente después de comer o tomar SILFOX®.
- Sufre ardor de estómago frecuente.
- Tiene un nivel bajo de plaquetas o de glóbulos blancos en su análisis de sangre.
- Tiene visión borrosa.
- Tiene diarrea o vómitos.

Control de su tratamiento con SILFOX®

Durante el tratamiento, se le realizarán análisis de sangre y orina de forma regular. Estos análisis van a controlar la cantidad de hierro que hay en su organismo (nivel de ferritina en la sangre) para observar cómo está funcionando el tratamiento con Deferasirox. Los análisis también van a controlar el funcionamiento del riñón (nivel de creatinina en la sangre, presencia de proteína en la orina) y del hígado (nivel de transaminasas en la sangre).

Su médico puede pedirle que se someta a una biopsia de riñón, si sospecha que exista daño renal significativo. También pueden hacerle pruebas de IRM (imágenes de resonancia magnética) para determinar la cantidad de hierro en su hígado.

Su médico tendrá en cuenta estos análisis para decidir la dosis de Deferasirox más adecuada para usted y también utilizará estas pruebas para decidir cuando debe finalizar su tratamiento con Deferasirox.

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

Ancianos (a partir de 65 años)

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

Niños y adolescentes

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

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

Embarazo y lactancia

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

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

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

No se recomienda la lactancia durante el tratamiento con Deferasirox.

Conducción y uso de máquinas

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

¿CUÁLES SON LOS EFECTOS ADVERSOS QUE PUEDE PROVOCAR SILFOX®?

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

Algunos efectos adversos pueden ser graves y necesitan atención médica inmediata.

Estos efectos adversos son poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas) o raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):

- Erupción grave, o dificultad al respirar y mareos o hinchazón sobre todo en la cara y la garganta (signos de una reacción alérgica grave),
- Experimenta una combinación de cualquiera de los siguientes síntomas: erupción, enrojecimiento de la piel, ampollas en los labios, ojos o boca, descamación de la piel, fiebre alta, síntomas gripales, ganglios linfáticos inflamados (signos de una reacción grave en la piel).
- Disminución pronunciada del volumen de orina (signo de un problema en el riñón),
- Somnolencia, dolor de la parte superior derecha del abdomen, color amarillento o más amarillento de la piel o los ojos y color oscuro en la orina (signos de problemas del hígado),
- Dificultad para pensar, recordar información o resolver problemas, sensación de estar menos consciente o despierto, adormecimiento, falta de fuerzas (signos de un nivel alto de amoníaco en sangre, que pueden estar asociados con problemas de hígado o de riñón y provocar un cambio en la función cerebral),
- Vómitos con sangre y/o heces negro,
- Dolor abdominal frecuente, particularmente después de comer o tomar Deferasirox,
- Ardor de estómago frecuente,
- Pérdida parcial de visión,
- Dolor intenso en la parte alta del estómago (pancreatitis).

Si sufre alguno de estos efectos adversos deje de tomar el medicamento e informe inmediatamente a su médico.

Algunos efectos adversos pueden llegar a ser graves.

Estos efectos adversos son poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Visión borrosa,
- Pérdida de la capacidad auditiva.

Si sufre alguno de estos efectos adversos informe a su médico tan pronto como sea posible.

Otros efectos adversos

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Alteraciones en las pruebas de la función del riñón.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Alteraciones gastrointestinales, como náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, hinchazón, estreñimiento, mala digestión.
- Erupciones.

- Dolor de cabeza.
- Alteraciones en las pruebas de la función del hígado.
- Picor.
- Alteraciones en las pruebas en la orina (proteína en la orina).

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- Mareo.
- Fiebre.
- Dolor de garganta.
- Hinchazón en brazos y piernas.
- Cambios en el color de la piel.
- Ansiedad.
- Alteración del sueño.
- Cansancio.

Frecuencia no conocida (no puede calcularse a partir de los datos disponibles).

- Disminución del número de células implicadas en la coagulación de la sangre (trombocitopenia), del número de glóbulos rojos (empeoramiento de la anemia), del número de glóbulos blancos (neutropenia) o del número de todos los tipos de células de la sangre (pancitopenia).
- Pérdida de pelo.
- Piedras en el riñón.
- Baja producción de orina.
- Rotura de la pared del estómago o intestino que puede ser dolorosa y provocar náuseas.
- Dolor fuerte en la parte alta del estómago (pancreatitis).
- Niveles anormales de ácido en la sangre.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a IVAX Argentina S.A. a través del teléfono 0800-666-3342 o al Sistema Nacional de Farmacovigilancia a través del teléfono (+54-11) 4340-0866 o la página web <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia>.

¿CÓMO DEBO CONSERVAR SILFOX®?

Conservar en su envase original a temperatura no mayor de 30°C.

PRESENTACIONES:

SILFOX® 90mg: Envases con 30 y 90 comprimidos recubiertos.

SILFOX® 180mg: Envases con 30 y 90 comprimidos recubiertos.



SILFOX® 360mg: Envases con 30 y 90 comprimidos recubiertos.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° XX.XXX.

Elaborado y acondicionado por:

PharOS MT Ltd HF62X, Hal-Far Industrial Estate Birzebbugia BBG 3000, Malta.

Distribuido y comercializado por: IVAX ARGENTINA S.A.- Suipacha 1111 - Piso 18 (C1008AAW) Ciudad Autónoma de Bs. As.

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

Para mayor información contactarse al 0800-666-3342 o al correo electrónico:

DepartamentoMedico.TEVAAR@tevapharm.com.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Fecha de última revisión:

[LOGO]



GRANDOSO Jorge Luis
CUIL 20182339483



BIRNIE Débora Marina
CUIL 27261238557



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

SILFOX®
DEFERASIROX 90 mg -180 mg-360 mg
Comprimidos recubiertos

Industria Maltesa

Venta bajo receta

FORMULA

Cada comprimido recubierto de SILFOX® 90 mg contiene:

Deferasirox	90,00 mg
Crospovidona tipo A	6,10 mg
Celulosa microcristalina (tipo 101)	20,64 mg
Celulosa microcristalina (tipo 102)	14,00 mg
Poloxamer 188	0,16 mg
Povidona K30	3,10 mg
Estearato de magnesio	1,30 mg
Sílica coloidal anhidra	0,70 mg
Cubierta:	
Hipromelosa	2,8560 mg
Dióxido de titanio	0,5428 mg
Macrogol 4000	0,2860 mg
Talco	0,2860 mg
Laca alumínica índigo carmin	0,0292 mg

Cada comprimido recubierto de SILFOX® 180 mg contiene:

Deferasirox	180,00 mg
Crospovidona tipo A	12,20 mg
Celulosa microcristalina (tipo 101)	41,28 mg
Celulosa microcristalina (tipo 102)	28,00 mg
Poloxamer 188	0,32 mg
Povidona K30	6,20 mg
Estearato de magnesio	2,60 mg
Sílica coloidal anhidra	1,40 mg
Cubierta:	
Hipromelosa	5,7120 mg
Dióxido de titanio	1,0640 mg
Macrogol 4000	0,5720 mg
Talco	0,5720 mg
Laca alumínica índigo carmin	0,0800 mg

Cada comprimido recubierto de SILFOX® 360 mg contiene:

Deferasirox	360,00 mg
Crospovidona tipo A	24,40 mg
Celulosa microcristalina (tipo 101)	82,56 mg
Celulosa microcristalina (tipo 102)	56,00 mg
Poloxamer 188	0,64 mg
Povidona K30	12,40 mg
Estearato de magnesio	5,20 mg
Sílica coloidal anhidra	2,80 mg
Cubierta:	
Hipromelosa	11,4240 mg
Dióxido de titanio	2,0352 mg
Macrogol 4000	1,1440 mg
Talco	1,1440 mg
Laca aluminica índigo carmin	0,2528 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Código ATC: V03AC03

Agentes quelantes del hierro.

INDICACIONES

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

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

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

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

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

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

Efectos farmacodinámicos

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

Eficacia clínica y seguridad

Los ensayos clínicos de eficacia de Deferasirox se han realizado con los comprimidos dispersables.

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

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

El análisis principal del estudio comparativo pivotal en 586 pacientes con beta-talasemia y sobrecarga férrica por transfusiones no demostró la no inferioridad de Deferasirox comprimidos dispersables respecto a deferoxamina en el análisis de la

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

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

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

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

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

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

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

Propiedades farmacocinéticas

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

Absorción

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

Un estudio sobre el efecto de la comida y la administración de los comprimidos recubiertos en voluntarios sanos en condiciones de ayunas y con comida con poca grasa (contenido graso $< 10\%$ de las calorías) o con mucha grasa (contenido graso $> 50\%$ de las calorías) indicó que el AUC y la C_{max} disminuyeron ligeramente tras una comida con un contenido bajo en grasas (en un 11% y 16 % respectivamente). Tras una comida rica en grasas, el AUC y la C_{max} aumentó (en 18% y 29% respectivamente). Los aumentos en la C_{max} pudieron deberse a los efectos aditivos del cambio de formulación y al efecto de la comida rica en grasas, por lo que se recomienda que los comprimidos recubiertos se tomen con el estómago vacío o con una comida ligera.

Distribución

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

Biotransformación

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

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

Eliminación

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

Linealidad/No linealidad

La C_{max} y el AUC_{0-24h} de Deferasirox aumentan de forma directamente proporcional a la dosis en el estado estacionario. Tras la administración repetida, la exposición aumenta con un factor de acumulación de 1,3 a 2,3.

Características en pacientes

Pacientes pediátricos

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

Sexo

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

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia renal o hepática

No se ha estudiado la farmacocinética de Deferasirox en pacientes con alternación renal. Los niveles de transaminasas hepáticas de hasta 5 veces superiores al límite

superior del intervalo normal no mostraron ninguna influencia en la farmacocinética de Deferasirox.

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

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

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

Posología

Sobrecarga férrica transfusional

Se recomienda iniciar el tratamiento después de la transfusión de aproximadamente 20 unidades (unos 100 ml/kg) de concentrado de hematíes (CH) o cuando exista evidencia de sobrecarga férrica crónica a partir de la monitorización clínica (p.ej.: ferritina sérica >1.000 microgramos/l). Las dosis (en mg/kg) deben ser calculadas y redondeadas al tamaño del comprimido entero más próximo.

Los objetivos de la terapia quelante del hierro son eliminar la cantidad de hierro administrada en las transfusiones y, en caso necesario, reducir la carga de hierro existente.

Se debe tener precaución durante el tratamiento quelante para minimizar el riesgo de sobrequelación en todos los pacientes (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Deferasirox comprimidos recubiertos muestra una mayor biodisponibilidad que los comprimidos dispersables de Deferasirox (ver sección Características farmacológicas/ propiedades). En el caso que se cambiara de comprimidos dispersables a comprimidos recubiertos, la dosis de los comprimidos recubiertos sería un 30% más baja que la dosis de los comprimidos dispersables, redondeando a la dosis del comprimido más próximo.

En la siguiente tabla se muestran las dosis recomendadas para las diferentes formulaciones:

Tabla 1. Dosis recomendada para la sobrecarga de hierro transfusional

	Comprimidos recubiertos/ granulado	Comprimidos dispersables	Transfusiones	Ferritina sérica
Dosis inicial	14 mg/kg/día	20 mg/kg/día	Tras 20 unidades (unos 100 ml/kg) de CH	>1.000 µg/l
Dosis inicial alternativa	21 mg/kg/día	30 mg/kg/día	>14 ml/kg/mes de CH (aprox. >4 unidades/mes para un adulto)	
	7 mg/kg/día	10 mg/kg/día	<7 ml/kg/mes de CH (aprox. <2 unidades/mes para un adulto)	
Para pacientes controlados con deferoxamina	Una tercera parte de la dosis de deferoxamina	La mitad de dosis de deferoxamina		
Control				Mensual
Rango objetivo				500-1.000 µg/l
Ajuste de dosis (cada 3-6 meses)	Aumenta			>2.500 µg/l
	3,5 - 7 mg/kg/día Hasta 28 mg/kg/día	5-10 mg/kg/día Hasta 40 mg/kg/día		
	Disminuye			<2.500 µg/l
	3,5 - 7 mg/kg/día En pacientes tratados con dosis >21 mg/kg/día Cuando se alcanza el objetivo	5-10 mg/kg/día En pacientes tratados con dosis >30 mg/kg/día		
Dosis máxima	28 mg/kg/día	40 mg/kg/día		500-1.000 µg/l
Considerar interrupción				<500 µg/l

Dosis inicial

La dosis diaria inicial recomendada de Deferasirox comprimidos recubiertos es de 14 mg/kg de peso corporal.

Se puede considerar una dosis diaria inicial de 21 mg/kg en aquellos pacientes que necesiten una reducción de los niveles de hierro corporal elevados y que estén recibiendo más de 14 ml/kg/mes de concentrado de hematíes (aproximadamente >4 unidades/mes para un adulto).

Se puede considerar una dosis diaria inicial de 7 mg/kg en pacientes que no necesiten una reducción de los niveles de hierro corporal y que estén recibiendo menos de 7 ml/kg/mes de concentrado de hematíes (aproximadamente <2 unidades/mes para un adulto). Deberá controlarse la respuesta del paciente y considerar la necesidad de un aumento de dosis si no se obtiene la eficacia suficiente.

Para los pacientes que estén bien controlados en tratamiento con deferoxamina, puede considerarse una dosis inicial de Deferasirox comprimidos recubiertos que sea numéricamente un tercio de la dosis de deferoxamina (p.ej.: un paciente que recibe 40 mg/kg/día de deferoxamina durante 5 días por semana (o equivalente) podría cambiarse a una dosis diaria inicial de 14 mg/kg/día de Deferasirox comprimidos recubiertos). Cuando esto suponga una dosis diaria inferior a 14 mg/kg de peso corporal, deberá controlarse la respuesta del paciente y considerar la necesidad de un

aumento de dosis si no se obtiene la eficacia suficiente (ver sección Características farmacológicas/ propiedades).

Ajuste de dosis

Se recomienda controlar mensualmente la ferritina sérica y, si es necesario, ajustar la dosis de Deferasirox, cada 3 ó 6 meses, en base a la tendencia mostrada por la ferritina sérica. Los ajustes de dosis pueden realizarse por pasos de 3,5 a 7 mg/kg y se deben adaptar a la respuesta individual del paciente y a los objetivos terapéuticos (mantenimiento o reducción de la carga de hierro). En pacientes no controlados adecuadamente con dosis de 21 mg/kg (p.ej. niveles de ferritina sérica persistentemente superiores a 2.500 µg/l y que no muestran una tendencia a disminuir con el tiempo), pueden considerarse dosis de hasta 28 mg/kg. Actualmente se dispone de datos limitados de eficacia y seguridad a largo plazo de estudios clínicos realizados con el uso de Deferasirox comprimidos dispersables a dosis superiores a 30 mg/kg (264 pacientes con un promedio de seguimiento de 1 año después de escalar la dosis). Si con dosis de hasta 21 mg/kg sólo se consigue un control muy pobre de la hemosiderosis, un mayor aumento de dosis (hasta un máximo de 28 mg/kg) puede que no consiga un control satisfactorio, y pueden considerarse otras opciones terapéuticas alternativas. Si no se consigue un control satisfactorio a dosis superiores a 21 mg/kg, no debe mantenerse el tratamiento a estas dosis y deben considerarse tratamientos alternativos, siempre que sea posible. No se recomiendan dosis superiores a 28 mg/kg pues existe sólo experiencia limitada con dosis superiores (ver sección Características farmacológicas/ propiedades).

En pacientes tratados con dosis superiores a 21 mg/kg, deben considerarse reducciones de dosis en pasos de 3,5 a 7 mg/kg cuando se consigue el control (p.ej. niveles de ferritina sérica persistentemente inferiores a 2.500 µg/l y mostrando una tendencia a disminuir con el tiempo). En pacientes con niveles de ferritina sérica que ha alcanzado el objetivo (normalmente entre 500 y 1.000 µg/l), deben considerarse reducciones de dosis en pasos de 3,5 a 7 mg/kg para mantener los niveles de ferritina sérica dentro del rango objetivo y minimizar el riesgo de sobrequelación. Si la ferritina sérica disminuye de forma mantenida por debajo de 500 microgramos/l, debe considerarse la interrupción del tratamiento (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones

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

Deferasirox comprimidos recubiertos muestra una mayor biodisponibilidad que los comprimidos dispersables de Deferasirox (ver sección Características farmacológicas/ propiedades). En el caso que se cambiara de comprimidos dispersables a comprimidos recubiertos con película, la dosis de los comprimidos recubiertos sería un 30% más

baja que la de los comprimidos dispersables, redondeando a la dosis del comprimido más próximo.

En la siguiente tabla se muestran las dosis recomendadas para las diferentes formulaciones:

Tabla .2 Dosis recomendada para síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones

	Comprimidos recubiertos/ granulado	Comprimidos dispersables	Concentración de hierro en hígado (CHH)	Ferritina sérica
Dosis inicial	7 mg/kg/día	10 mg/kg/día	≥5 mg Fe/g dw	o >800 µg/l
Control	Mensual			
Ajuste de dosis (cada 3-6 meses)	Aumenta		≥7 mg Fe/g dw	o >2.000 µg/l
	3,5 - 7 mg/kg/día	5-10 mg/kg/día		
	Disminuye		<7 mg Fe/g dw	≤2.000 µg/l
	3,5 - 7 mg/kg/día	5-10 mg/kg/día		
Dosis máxima	14 mg/kg/día	20 mg/kg/día		
	7 mg/kg/día	10 mg/kg/día		
	Para adultos		no evaluado	y ≤2.000 µg/l
	Para pacientes pediátricos			
Interrupción			<3 mg Fe/g dw	o <300 µg/l
Retratamiento	No recomendado			

*CHH es el método preferido para la determinación de hierro.

Dosis inicial

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

Ajuste de dosis

Se recomienda controlar mensualmente la ferritina sérica a fin de valorar la respuesta del paciente al tratamiento y para minimizar el riesgo de sobrequelación en todos los pacientes. Después de cada 3 a 6 meses de tratamiento, se debe considerar un aumento de dosis en incrementos de 3,5 a 7 mg/kg si la CHH del paciente es ≥7 mg Fe/g ps, o si la ferritina sérica es >2.000 µg/l de forma mantenida y no muestra una tendencia a disminuir, y el paciente tolera bien el medicamento. No se recomiendan dosis por encima de 14 mg/kg porque no existe experiencia con dosis superiores a este nivel en pacientes con síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones. En los pacientes en los que no se evalúa la CHH y la ferritina sérica es ≤2.000 µg/l, la dosis no debe superar los 7 mg/kg.

Para pacientes en los que se aumentó la dosis a >7 mg/kg, se recomienda una reducción de dosis a 7 mg/kg o inferior cuando la CHH es <7 mg Fe/g ps o la ferritina sérica es ≤2.000 µg/l.

Interrupción del tratamiento

Una vez que se alcanza un nivel de hierro corporal satisfactorio (CHH <3 mg Fe/g ps o ferritina sérica <300 µg/l), se deberá interrumpir el tratamiento. No existen datos disponibles sobre el retratamiento de pacientes que reacumulan hierro después de

haber alcanzado un nivel satisfactorio de hierro corporal y por lo tanto no se puede recomendar el retratamiento.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥65 años de edad)

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

Población pediátrica

-Sobrecarga férrica transfusional:

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

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

-Síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones:

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

-Niños desde el nacimiento hasta los 23 meses de edad:

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

Pacientes con insuficiencia renal

Deferasirox no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal y está contraindicado su uso en pacientes con un aclaramiento de creatinina estimado inferior a 60 ml/min.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se recomienda la administración de Deferasirox en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh). En pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B Child-Pugh), la dosis debe reducirse considerablemente seguido de un incremento progresivo hasta un límite de 50% , y deferasirox debe utilizarse con precaución en estos pacientes. Debe controlarse la función hepática en todos los

pacientes antes del tratamiento, cada 2 semanas durante el primer mes y posteriormente cada mes.

Forma de administración

Vía oral.

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

Los comprimidos recubiertos se deben tomar una vez al día con el estómago vacío o con un alimento ligero, preferentemente a la misma hora cada día.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección FÓRMULA.
- Combinación con otros tratamientos quelantes de hierro ya que no se ha establecido la seguridad de estas combinaciones (Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).
- Pacientes con aclaramiento de creatinina estimado inferior a 60 ml/min.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Función renal

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

Durante los estudios clínicos, se han observado incrementos de la creatinina sérica de >33% en ≥ 2 ocasiones consecutivas, algunas veces por encima del límite superior del intervalo normal, en un 36% de pacientes. Estos fueron dependientes de la dosis.

Alrededor de dos tercios de los pacientes que presentaron aumento de la creatinina sérica regresaron por debajo del nivel del 33% sin ajuste de dosis. En el tercio restante el aumento de creatinina sérica no siempre respondió a una reducción o interrupción de la dosis. En algunos casos se ha observado solo una estabilización de los valores de creatinina sérica tras la reducción de la dosis. Se han notificado casos de insuficiencia renal aguda después de la comercialización de Deferasirox (ver Reacciones adversas).

En algunos casos pos-autorización, el deterioro de la función renal ha conducido a insuficiencia renal, necesitando diálisis temporal o permanentemente.

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

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

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

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

Tabla 3. Ajuste de dosis e interrupción del tratamiento para control renal

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

*LIN: Límite inferior normal

**LSN: límite superior normal

Debe iniciarse el tratamiento en función de las circunstancias clínicas individuales. También se debe considerar reducir la dosis o interrumpir el tratamiento si aparecen anomalías en los niveles de la función renal tubular y/o si está clínicamente indicado:

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

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

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

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

Función hepática

Se han observado aumentos en las pruebas de función hepática en pacientes tratados con Deferasirox. Tras la comercialización, se han notificado casos de insuficiencia hepática, algunos de los cuales tuvieron un desenlace mortal. En pacientes tratados con Deferasirox, en particular en niños, se pueden dar formas graves asociadas a alteraciones de la consciencia en el contexto de una encefalopatía hiperamoniémica. Se recomienda que en los pacientes que desarrollen cambios inexplicables en su estado mental y que estén en tratamiento con Deferasirox se considere una encefalopatía hiperamoniémica y se midan los niveles de amoníaco. Se debe tener cuidado para mantener una hidratación adecuada en pacientes que experimenten acontecimientos que provoquen una pérdida de volumen (como diarrea o vómitos), en particular en niños con co-enfermedades significativas, incluyendo enfermedades hepáticas crónicas previas (incluyendo cirrosis hepática y hepatitis C) y fallo multi-orgánico. No se puede excluir que Deferasirox tenga un papel como factor contribuyente o agravante.

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

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

Tabla 4. Resumen de las recomendaciones de evaluaciones de seguridad

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

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

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

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

Trastornos gastrointestinales

Se han notificado casos de úlceras y hemorragias en el tracto gastrointestinal superior en pacientes, incluyendo niños y adolescentes, que reciben tratamiento con Deferasirox. Se han observado múltiples úlceras en algunos pacientes. Se han notificado casos de úlceras complicadas con perforación digestiva. También, se han notificado casos de hemorragias gastrointestinales mortales, especialmente en pacientes de edad avanzada que tenían procesos malignos y/o bajos recuentos de plaquetas. Los médicos y pacientes deben prestar atención ante la aparición de signos y síntomas de úlceras y hemorragia gastrointestinal durante el tratamiento con Deferasirox. En el caso de ulceración o hemorragia gastrointestinal, se debe discontinuar inmediatamente el tratamiento con Deferasirox e iniciar rápidamente un tratamiento y una evaluación adicional. Se debe prestar especial atención a los pacientes que estén tomando Deferasirox junto con otras sustancias con potencial ulcerogénico conocido, como AINEs, corticosteroides o bisfosfonatos orales, en pacientes que estén en tratamiento con anticoagulantes y en pacientes con recuentos de plaquetas por debajo de $50.000/\text{mm}^3$ ($50 \times 10^9/\text{l}$).

Alteraciones cutáneas

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

Reacciones de hipersensibilidad

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

Visión y audición

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

Trastornos hematológicos

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

Otras consideraciones

Se recomienda controlar mensualmente la ferritina sérica a fin de valorar la respuesta del paciente al tratamiento y evitar la sobrequelación. Durante los periodos de tratamiento con dosis elevadas o cuando los niveles de ferritina sérica están cerca del rango objetivo, se recomienda una reducción de la dosis o una monitorización más estrecha de la función renal y hepática y de los niveles de ferritina sérica. Si los niveles de ferritina sérica disminuyen de forma continuada por debajo de 500 µg/l (en sobrecarga férrica transfusional) o por debajo de 300 µg/l (en síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones), se debe considerar la interrupción del tratamiento. Los resultados de las pruebas para determinar la creatinina sérica, la ferritina sérica y las transaminasas séricas deben registrarse y evaluarse regularmente para observar las tendencias.

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

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 Deferasirox.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se ha establecido la seguridad de deferasirox en combinación con otros quelantes de hierro. Por lo tanto no debe combinarse con otros tratamientos quelantes de hierro.

Interacción con la comida

La C_{max} de Deferasirox en comprimidos recubiertos (en un 29%) cuando se administró con alimentos con alto contenido en grasas. Por lo tanto, Deferasirox comprimidos recubiertos debe tomarse con el estómago vacío o con un alimento ligero y preferentemente a la misma hora cada día.

Medicamentos que pueden disminuir la exposición a Deferasirox

El metabolismo de Deferasirox depende de los enzimas UGT. En un estudio con voluntarios sanos, la administración concomitante de Deferasirox (a dosis única de 30 mg/kg de la formulación en comprimidos dispersables) y de rifampicina, un inductor

potente de UGT (a dosis repetidas de 600 mg/día) supuso una disminución en la exposición a Deferasirox de un 44% (IC 90%: 37% - 51%). Por lo tanto, el uso concomitante de Deferasirox con inductores potentes de UGT (p.ej. rifampicina, carbamazepina, fenitoina, fenobarbital, ritonavir) puede provocar una disminución de la eficacia de Deferasirox. Debe controlarse la ferritina sérica del paciente durante y después de la combinación, y la dosis de Deferasirox debe ajustarse, en caso necesario. La colestestamina redujo de forma significativa la exposición de Deferasirox en un estudio mecanístico para determinar el grado de reciclaje enterohepático.

Interacción con midazolam y otros medicamentos que se metabolizan por CYP3A4

En un ensayo con voluntarios sanos, la administración concomitante de Deferasirox comprimidos dispersables y midazolam (un sustrato de CYP3A4) provocó una disminución de un 17% en la exposición a midazolam (IC 90%: 8%-26%). En el contexto clínico, este efecto puede ser más pronunciado. Por lo tanto, debe tenerse precaución cuando se combina Deferasirox con sustancias que se metabolizan mediante el CYP3A4 (p.ej. ciclosporina, simvastatina, anticonceptivos hormonales, bepridilo, ergotamina).

Interacción con repaglinida y otros medicamentos que se metabolizan por CYP2C8

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

Interacción con teofilina y otros medicamentos que se metabolizan por CYP1A2

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

Otra información

No se ha estudiado formalmente la administración concomitante de Deferasirox y antiácidos que contengan aluminio. Aunque Deferasirox tiene una afinidad menor para

el aluminio que para el hierro, no se recomienda tomar los comprimidos de Deferasirox con preparados antiácidos que contengan aluminio.

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

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

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos clínicos sobre exposición durante el embarazo para Deferasirox. Los estudios realizados en animales han mostrado cierta toxicidad para la reproducción a dosis tóxicas para la madre. Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos.

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

Deferasirox puede disminuir la eficacia de los anticonceptivos hormonales. Se recomienda a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos adicionales o alternativos a los hormonales cuando tomen Deferasirox.

Lactancia

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

Fertilidad

No se dispone de datos de fertilidad en humanos. En animales, no se hallaron efectos adversos sobre la fertilidad en machos o hembras.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Deferasirox sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Los pacientes que presentan mareo como reacción adversa poco frecuente deberán tener precaución cuando conduzcan o utilicen máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas de forma más frecuente durante el tratamiento crónico en los estudios clínicos realizados con Deferasirox en comprimidos dispersables en pacientes adultos y pediátricos incluyen alteraciones gastrointestinales (principalmente náuseas, vómitos, diarrea o dolor abdominal) y erupción cutánea. La

diarrea se ha notificado más frecuentemente en pacientes pediátricos de 2 a 5 años y en pacientes de edad avanzada. Estas reacciones son dependientes de la dosis, la mayoría leves o moderadas, generalmente transitorias y la mayoría se resuelven incluso continuando el tratamiento.

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

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves debido al uso de deferasirox, como síndrome de Steven-Johnson (SSJ), necrosis epidérmica tóxica (NET) y reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).

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.

Tabla 5

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Pancitopenia ¹ , trombocitopenia ¹ , empeoramiento de la anemia ¹ , neutropenia ¹
Trastornos del sistema inmunológico	
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Acidosis no metabólica ¹
Trastornos psiquiátricos	
<i>Poco frecuentes:</i>	Ansiedad, alteraciones del sueño
Trastornos del sistema nervioso	
<i>Frecuentes:</i>	Cefalea
<i>Poco frecuentes:</i>	Mareo
Trastornos oculares	
<i>Poco frecuentes:</i>	Catarata, maculopatía
<i>Raras:</i>	Neuritis óptica
Trastornos del oído y laberinto	
<i>Poco frecuentes:</i>	Soredera
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
<i>Poco frecuentes:</i>	Dolor laríngeo
Trastornos gastrointestinales	

<i>Frecuentes:</i>	Diarrea, estreñimiento, vómitos, náuseas, dolor abdominal, distensión abdominal, dispepsia
<i>Poco frecuentes:</i>	Hemorragia gastrointestinal, úlcera gástrica (incluyendo úlceras múltiples), úlcera duodenal, gastritis
<i>Raras:</i>	Esofagitis
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Perforación gastrointestinal ¹ , pancreatitis aguda ¹
Trastornos hepatobiliares	
<i>Frecuentes:</i>	Aumento de las transaminasas
<i>Poco frecuentes:</i>	Hepatitis, colelitiasis
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Insuficiencia hepática ^{1,2}
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
<i>Frecuentes:</i>	Erupción, prurito
<i>Poco frecuentes:</i>	Trastornos de la pigmentación
<i>Raras:</i>	Reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Síndrome de Stevens-Johnson ¹ , vasculitis por hipersensibilidad ¹ , urticaria ¹ , eritema multiforme ¹ , alopecia ¹ , necrolisis epidérmica tóxica (NET) ¹
Trastornos renales y urinarios	
<i>Muy frecuentes:</i>	Aumento de la creatinina sérica
<i>Frecuentes:</i>	Proteinuria
<i>Poco frecuentes:</i>	Trastorno tubular renal ² (síndrome de Fanconi adquirido), glucosuria
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Insuficiencia renal aguda ^{1,2} , nefritis tubulointerstitial ¹ , nefrolitiasis ¹ , necrosis tubular renal ¹
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
<i>Poco frecuente:</i>	Pirexia, edema, fatiga

¹ Reacciones adversas notificadas durante la experiencia pos-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.

² Se han notificado formas graves asociadas a alteraciones en la consciencia en el contexto de una encefalopatía hiperamoniémica.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

En un 2% de pacientes se notificaron cálculos y alteraciones biliares relacionadas. En un 2% de los pacientes se notificaron elevaciones de las transaminasas hepáticas como una reacción adversa. Las elevaciones de transaminasas por encima de 10 veces el

límite superior del intervalo normal, indicativas de hepatitis, fueron poco frecuentes (0,3%). Durante la experiencia pos-comercialización, se han notificado casos de insuficiencia hepática con Deferasirox, algunas veces con desenlace fatal. Tras la comercialización, se han notificado casos de acidosis metabólica. La mayoría de estos pacientes tenían insuficiencia renal, tubulopatía renal (síndrome de Fanconi) o diarrea, o enfermedades en las cuales el desequilibrio ácido-base es una complicación conocida. Se han observado casos graves de pancreatitis aguda sin que hubiese ninguna enfermedad biliar subyacente. Al igual que con otros tratamientos quelantes de hierro, se han observado con poca frecuencia pérdidas de audición a altas frecuencias, y opacidades del cristalino (cataratas tempranas) en pacientes tratados con Deferasirox (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Aclaramiento de la creatinina en la sobrecarga férrica transfusional

En un meta-análisis retrospectivo de 2.102 pacientes adultos y pediátricos con beta talasemia con sobrecarga férrica transfusional tratados con deferasirox en comprimidos dispersables en dos ensayos clínicos aleatorizados y en cuatro estudios abiertos de hasta cinco años de duración, se observó una disminución media del aclaramiento de creatinina del 13,2% en pacientes adultos (IC 95%: -14,4% a -12,1%; n=935) y del 9,9% (IC 95%: -11,1% a -8,6%; n=1.142) en pacientes pediátricos durante el primer año de tratamiento. Se realizó un seguimiento durante cinco años en 250 pacientes y no se observó un descenso posterior de la media de los niveles de aclaramiento de creatinina.

Estudios clínicos en pacientes con síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones

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

Población pediátrica

En pacientes pediátricos tratados con Deferasirox en dos ensayos clínicos durante un máximo de 5 años, no se vio afectado el crecimiento y el desarrollo sexual (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).

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

Se ha notificado tubulopatía renal principalmente en niños y adolescentes con beta talasemia tratados con Deferasirox. En los informes pos-comercialización, han aparecido una alta proporción de casos de acidosis metabólica en niños en el contexto de síndrome de Fanconi.

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a IVAX Argentina S.A. a través del teléfono 0800-666-3342 o al correo electrónico: DepartamentoMedico.TEVAAR@tevapharm.com o al Sistema Nacional de Farmacovigilancia a través del teléfono (+54-11) 4340-0866 o la página web <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia>.

SOBREDOSIFICACIÓN

Los primeros signos de sobredosis aguda son efectos digestivos tales como dolor abdominal, diarrea, náuseas y vómitos. Se han notificado trastornos hepáticos y renales, incluidos casos de elevación de enzimas hepáticas y de creatinina que se estabilizaron tras la suspensión del tratamiento. Una sola dosis administrada por error de 90 mg/Kg produjo síndrome de Fanconi que se resolvió tras el tratamiento. No existe ningún antídoto de Deferasirox. En estos casos están indicados los tratamientos estándar de manejo de sobredosis así como los tratamientos sintomáticos, lo que sea más apropiado medicamente.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:

Conservar en su envase original a temperatura no mayor de 30°C.

PRESENTACIONES:

SILFOX® 90mg: Envases con 30 y 90 comprimidos recubiertos.

SILFOX® 180mg: Envases con 30 y 90 comprimidos recubiertos.

SILFOX® 360mg: Envases con 30 y 90 comprimidos recubiertos.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° XX.XXX.

Elaborado y acondicionado por:

PharOS MT Ltd HF62X, Hal-Far Industrial Estate Birzebbugia BBG 3000, Malta.

Distribuido y comercializado por: IVAX ARGENTINA S.A.- Suipacha 1111 - Piso 18 (C1008AAW) Ciudad Autónoma de Bs. As.

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

Para mayor información contactarse al 0800-666-3342.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Fecha de última revisión:



[LOGO]

GRANDOSO Jorge Luis
CUIL 20182339483



BIRNIE Débora Marina
CUIL 27261238557



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932



PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE PRIMARIO

SILFOX®
DEFERASIROX 90 mg

IVAX ARGENTINA S.A.

Lote N°:
Vencimiento:



GRANDOSO Jorge Luis
CUIL 20182339483



BIRNIE Débora Marina
CUIL 27261238557



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932



PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE PRIMARIO

SILFOX®
DEFERASIROX 180 mg

IVAX ARGENTINA S.A.

Lote N°:
Vencimiento:



GRANDOSO Jorge Luis
CUIL 20182339483



BIRNIE Débora Marina
CUIL 27261238557



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932



PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE PRIMARIO

SILFOX®
DEFERASIROX 360 mg

IVAX ARGENTINA S.A.

Lote N°:
Vencimiento:



GRANDOSO Jorge Luis
CUIL 20182339483



BIRNIE Débora Marina
CUIL 27261238557



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932



SILFOX®
DEFERASIROX 90mg
Comprimidos recubiertos
VENTA BAJO RECETA

Industria Maltesa

Contenido: 30 comprimidos recubiertos*

FORMULA

Cada comprimido recubierto de SILFOX® 90 mg contiene:

Deferasirox 90 mg

Excipientes: Crospovidona (tipo A), celulosa microcristalina tipo 101, celulosa microcristalina tipo 102, poloxamer 188, povidona K30, estearato de magnesio, sílica coloidal anhidra, hipromelosa, dióxido de titanio, macrogol 4000, talco, laca aluminica índigo carmin.

Lote N°:

Vencimiento:

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Modo de conservación: Conservar en su envase original a temperatura no mayor de 30°C.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° XX.XXX.

Elaborado y acondicionado por:

PharOS MT Ltd HF62X, Hal-Far Industrial Estate Birzebbugia BBG 3000, Malta.

Distribuido y comercializado por: IVAX ARGENTINA S.A.- Suipacha 1111 - Piso 18 (C1008AAW) Ciudad Autónoma de Bs. As.

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

Para mayor información contactarse al 0800-666-3342.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

*Este modelo de rótulo secundario también aplica a la presentación x 90 comprimidos recubiertos.



GRANDOSO Jorge Luis
CUIL 20182339483



BIRNIE Débora Marina
CUIL 27261238557



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932



SILFOX®
DEFERASIROX 180mg
Comprimidos recubiertos
VENTA BAJO RECETA

Industria Maltesa

Contenido: 30 comprimidos recubiertos*

FORMULA

Cada comprimido recubierto de SILFOX® 180 mg contiene:

Deferasirox 180 mg

Excipientes: Crospovidona (tipo A), celulosa microcristalina tipo 101, celulosa microcristalina tipo 102, poloxamer 188, povidona K30, estearato de magnesio, sílica coloidal anhidra, hipromelosa, dióxido de titanio, macrogol 4000, talco, laca aluminica índigo carmin.

Lote N°:

Vencimiento:

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Modo de conservación: Conservar en su envase original a temperatura no mayor de 30°C.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° XX.XXX.

Elaborado y acondicionado por:

PharOS MT Ltd HF62X, Hal-Far Industrial Estate Birzebbugia BBG 3000, Malta.

Distribuido y comercializado por: IVAX ARGENTINA S.A.- Suipacha 1111 - Piso 18 (C1008AAW) Ciudad Autónoma de Bs. As.

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

Para mayor información contactarse al 0800-666-3342.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

*Este modelo de rótulo secundario también aplica a la presentación x 90 comprimidos recubiertos.



GRANDOSO Jorge Luis
CUIL 20182339483



BIRNIE Débora Marina
CUIL 27261238557



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932



Buenos Aires, 01 DE DICIEMBRE DE 2022.-

DISPOSICIÓN N° 9646

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 59801

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Titular de especialidad medicinal: IVAX ARGENTINA S.A.

Representante en el país: No corresponde.

N° de Legajo de la empresa: 6023

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: SILFOX

Nombre Genérico (IFA/s): DEFERASIROX

Concentración: 90 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
--

DEFERASIROX 90 mg

Excipiente (s)

CROSPROVIDONA(TIPO A) 6,1 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA (TIPO 101) 20,64 mg NÚCLEO 1
POLOXAMERO 188 0,16 mg NÚCLEO 1
POVIDONA K 30 3,1 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA (TIPO 102) 14 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 1,3 mg NÚCLEO 1
SILICA COLOIDAL ANHIDRA 0,7 mg NÚCLEO 1
HIPROMELOSA 2910 2,856 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO E 171 0,5428 mg CUBIERTA 1
MACROGOL 4000 0,286 mg CUBIERTA 1
TALCO 0,286 mg CUBIERTA 1
INDIGO CARMIN LACA ALUMINICA 0,0292 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER PVC/PE/PVDC/ALU

Contenido por envase primario: BLISTERS X 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Contenido por envase secundario: - ENVASES CONTENIENDO 3 BLISTERS X 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

- ENVASES CONTENIENDO 9 BLISTERS X 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 30, 90

Período de vida útil: 36 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: V03AC03

Acción terapéutica: Agentes quelantes del hierro.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: SILFOX® se encuentra indicado para el tratamiento de la sobrecarga férrica crónica debida a transfusiones sanguíneas frecuentes (= 7 ml/kg/mes de concentrado de hematíes) en pacientes con beta talasemia mayor, de edad igual o superior a 6 años. También está indicado para el tratamiento de la sobrecarga férrica crónica debida a transfusiones sanguíneas cuando el tratamiento con deferoxamina esté contraindicado o no sea adecuado en los siguientes grupos de pacientes: - En pacientes pediátricos con beta talasemia mayor con sobrecarga férrica debida a transfusiones sanguíneas frecuentes (=7 ml/kg/mes de concentrado de hematíes) de 2 a 5 años, - En adultos y pacientes pediátricos con beta talasemia mayor con sobrecarga férrica debida a transfusiones sanguíneas poco frecuentes (<7 ml/kg/mes de concentrado de hematíes) de edad igual o superior a 2 años, - En adultos y pacientes pediátricos con otras anemias de edad igual o superior a 2 años. SILFOX® también está indicado para el tratamiento de la sobrecarga férrica crónica que requiere tratamiento quelante cuando el tratamiento con deferoxamina está contraindicado o no es adecuado en pacientes con síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones de edad igual o superior a 10 años.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
PHAROS MT LTD	HF62X, HAL-FAR INDUSTRIAL ESTATE BIRZEBBBUGIA BGG 3000		MALTA (REPÚBLICA DE MALTA)

b)Acondicionamiento primario:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
PHAROS MT LTD	HF62X, HAL-FAR INDUSTRIAL ESTATE BIRZEBBBUGIA BBG 3000		MALTA (REPÚBLICA DE MALTA)

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
PHAROS MT LTD	HF62X, HAL-FAR INDUSTRIAL ESTATE BIRZEBBBUGIA BBG 3000		MALTA (REPÚBLICA DE MALTA)

d) Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
IVAX ARGENTINA SA	7737/16 Y 11047/16	JUAN JOSE CASTELLI N°6701	VILLA ADELINA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

País de elaboración: MALTA (REPÚBLICA DE MALTA)

País de origen: MALTA (REPÚBLICA DE MALTA)

País de procedencia del producto: MALTA (REPÚBLICA DE MALTA)

Nombre comercial: SILFOX

Nombre Genérico (IFA/s): DEFERASIROX

Concentración: 180 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
DEFERASIROX 180 mg

Excipiente (s)

CROSPROVIDONA(TIPO A) 12,2 mg NÚCLEO 1
 CELULOSA MICROCRISTALINA (TIPO 101) 41,28 mg NÚCLEO 1
 POLOXAMERO 188 0,32 mg NÚCLEO 1
 POVIDONA K 30 6,2 mg NÚCLEO 1
 CELULOSA MICROCRISTALINA (TIPO 102) 28 mg NÚCLEO 1
 ESTEARATO DE MAGNESIO 2,6 mg NÚCLEO 1
 SILICA COLOIDAL ANHIDRA 1,4 mg NÚCLEO 1
 HIPROMELOSA 2910 5,712 mg CUBIERTA 1
 DIOXIDO DE TITANIO E 171 1,064 mg CUBIERTA 1
 MACROGOL 4000 0,572 mg CUBIERTA 1
 TALCO 0,572 mg CUBIERTA 1
 INDIGO CARMIN LACA ALUMINICA 0,08 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER PVC/PE/PVDC/ALU

Contenido por envase primario: BLISTERS X 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Contenido por envase secundario: - ENVASES CONTENIENDO 3 BLISTERS X 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

- ENVASES CONTENIENDO 9 BLISTERS X 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 30, 90

Período de vida útil: 36 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL.
FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: V03AC03

Acción terapéutica: Agentes quelantes del hierro.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: SILFOX® se encuentra indicado para el tratamiento de la sobrecarga férrica crónica debida a transfusiones sanguíneas frecuentes (= 7 ml/kg/mes de concentrado de hematíes) en pacientes con beta talasemia mayor, de edad igual o superior a 6 años. También está indicado para el tratamiento de la sobrecarga férrica crónica debida a transfusiones sanguíneas cuando el tratamiento con deferoxamina esté contraindicado o no sea adecuado en los siguientes grupos de pacientes: - En pacientes pediátricos con beta talasemia mayor con sobrecarga férrica debida a transfusiones sanguíneas frecuentes (=7 ml/kg/mes de concentrado de hematíes) de 2 a 5 años, - En adultos y pacientes pediátricos con beta talasemia mayor con sobrecarga férrica debida a transfusiones sanguíneas poco frecuentes (<7 ml/kg/mes de concentrado de hematíes) de edad igual o superior a 2 años, - En adultos y pacientes pediátricos con otras anemias de edad igual o superior a 2 años. SILFOX® también está indicado para el tratamiento de la sobrecarga férrica crónica que requiere tratamiento quelante cuando el tratamiento con deferoxamina está contraindicado o no es adecuado en pacientes con síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones de edad igual o superior a 10 años.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
PHAROS MT LTD	HF62X, HAL-FAR INDUSTRIAL ESTATE BIRZEBBUGIA BBG 3000		MALTA (REPÚBLICA DE MALTA)

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
PHAROS MT LTD	HF62X, HAL-FAR INDUSTRIAL ESTATE BIRZEBBUGIA BBG 3000		MALTA (REPÚBLICA DE MALTA)

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

**c) Acondicionamiento secundario:**

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
PHAROS MT LTD	HF62X, HAL-FAR INDUSTRIAL ESTATE BIRZEBBUGIA BBG 3000		MALTA (REPÚBLICA DE MALTA)

d) Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
IVAX ARGENTINA SA	7737/16 Y 11047/16	JUAN JOSE CASTELLI N°6701	VILLA ADELINA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

País de elaboración: MALTA (REPÚBLICA DE MALTA)

País de origen: MALTA (REPÚBLICA DE MALTA)

País de procedencia del producto: MALTA (REPÚBLICA DE MALTA)

Nombre comercial: SILFOX

Nombre Genérico (IFA/s): DEFERASIROX

Concentración: 360 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)

DEFERASIROX 360 mg

Excipiente (s)Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

CELULOSA MICROCRISTALINA (TIPO 101) 82,56 mg NÚCLEO 1
POLOXAMERO 188 0,64 mg NÚCLEO 1
POVIDONA K 30 12,4 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA (TIPO 102) 56 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 5,2 mg NÚCLEO 1
SILICA COLOIDAL ANHIDRA 2,8 mg NÚCLEO 1
CROSPROVIDONA(TIPO A) 24,4 mg NÚCLEO 1
HIPROMELOSA 2910 11,424 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO E 171 2,0352 mg CUBIERTA 1
MACROGOL 4000 1,144 mg CUBIERTA 1
TALCO 1,144 mg CUBIERTA 1
INDIGO CARMIN LACA ALUMINICA 0,2528 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER PVC/PE/PVDC/ALU

Contenido por envase primario: BLISTERS X 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Contenido por envase secundario: - ENVASES CONTENIENDO 3 BLISTERS X 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

- ENVASES CONTENIENDO 9 BLISTERS X 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 30, 90

Período de vida útil: 36 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL.
FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: V03AC03

Acción terapéutica: Agentes quelantes del hierro.

Vía/s de administración: ORAL

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Indicaciones: SILFOX® se encuentra indicado para el tratamiento de la sobrecarga férrica crónica debida a transfusiones sanguíneas frecuentes (= 7 ml/kg/mes de concentrado de hematíes) en pacientes con beta talasemia mayor, de edad igual o superior a 6 años. También está indicado para el tratamiento de la sobrecarga férrica crónica debida a transfusiones sanguíneas cuando el tratamiento con deferoxamina esté contraindicado o no sea adecuado en los siguientes grupos de pacientes: - En pacientes pediátricos con beta talasemia mayor con sobrecarga férrica debida a transfusiones sanguíneas frecuentes (=7 ml/kg/mes de concentrado de hematíes) de 2 a 5 años, - En adultos y pacientes pediátricos con beta talasemia mayor con sobrecarga férrica debida a transfusiones sanguíneas poco frecuentes (<7 ml/kg/mes de concentrado de hematíes) de edad igual o superior a 2 años, - En adultos y pacientes pediátricos con otras anemias de edad igual o superior a 2 años. SILFOX® también está indicado para el tratamiento de la sobrecarga férrica crónica que requiere tratamiento quelante cuando el tratamiento con deferoxamina está contraindicado o no es adecuado en pacientes con síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones de edad igual o superior a 10 años.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
PHAROS MT LTD	HF62X, HAL-FAR INDUSTRIAL ESTATE BIRZEBBUGIA BBG 3000		MALTA (REPÚBLICA DE MALTA)

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
PHAROS MT LTD	HF62X, HAL-FAR INDUSTRIAL ESTATE BIRZEBBUGIA BBG 3000		MALTA (REPÚBLICA DE MALTA)

c)Acondicionamiento secundario:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
PHAROS MT LTD	HF62X, HAL-FAR INDUSTRIAL ESTATE BIRZEBBUGIA BBG 3000		MALTA (REPÚBLICA DE MALTA)

d)Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
IVAX ARGENTINA SA	7737/16 Y 11047/16	JUAN JOSE CASTELLI N°6701	VILLA ADELINA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

País de elaboración: MALTA (REPÚBLICA DE MALTA)

País de origen: MALTA (REPÚBLICA DE MALTA)

País de procedencia del producto: MALTA (REPÚBLICA DE MALTA)

El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir de la fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-2001-000849-21-6



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA