МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП 001050-120413
СОГЛАСОВАНО

Инструкция
по применению лекарственного препарата
для медицинского применения

ДЕСФЕРАЛ®

Внимательно прочитайте эту инструкцию перед тем, как начать прием/использование этого лекарства.

- *Сохраните инструкцию, она может потребоваться вновь.*
- *Если у Вас возникли вопросы, обратитесь к врачу.*
- *Это лекарство назначено лично Вам, и его не следует передавать другим лицам, поскольку оно может причинить им вред даже при наличии тех же симптомов, что и у Вас.*

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ПN008987 от 16.06.2006.

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: Десферал®

МЕЖДУНАРОДНОЕ (НЕПАТЕНТОВАННОЕ) НАЗВАНИЕ: дефероксамин

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: лиофилизат для приготовления раствора для инъекций

СОСТАВ: 1 флакон содержит: активное вещество - дефероксамина мезилат 500,00 мг.

ОПИСАНИЕ: порошок белого или почти белого цвета.

Описание восстановленного раствора: бесцветный или слегка желтоватый раствор.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: комплексообразующее средство.

АТХ КОД: V03AC01.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Десферал® - комплексообразующее (хелатообразующее) соединение. Активное вещество препарата - дефероксамин (десферриоксамин = DFO) образует комплексы преимущественно с ионами трехвалентного железа и алюминия. Константы комплексообразования соответственно равны 10^{31} и 10^{25}. Сродство DFO к таким двухвалентным ионам как железо, медь, цинк, кальций существенно ниже (константы комплексообразования 10^{14} и ниже). Хелатообразование наступает при молярном соотношении 1:1, так что 1 г DFO теоретически может связать 85 мг иона трехвалентного железа или 41 мг иона трехвалентного алюминия.

Хелатные свойства DFO позволяют ему связывать свободное железо, находящееся в плазме крови или в клетках, образуя при этом комплекс ферриоксамин (FO). Экскреция ферриоксамина почками отражает главным образом-удаление железа из плазмы крови, в то время как выведение железа кишечником отражает внутрипеченочное связывание железа. Железо может хелатироваться из ферритина и гемосидирина, но при клинически значимых концентрациях DFO это происходит медленно. Однако DFO не удаляет железо из трансферрина, гемоглобина или других гемин-содержащих соединений. DFO также способен мобилизовать и связать алюминий, образуя алюминоксаминовый комплекс (AlO). Поскольку оба комплекса, FO и AlO, полностью выводятся из организма, DFO стимулирует выделение железа и алюминия почками и кишечником и в результате этого уменьшает патологические отложения этих металлов в органах.

Фармакокинетика

Всасывание.

Дефероксамин быстро всасывается после внутримышечного (в/м) болюсного или подкожного (п/к) капельного введения. Всасывание DFO из желудочно-кишечного тракта при наличии неповрежденной слизистой оболочки происходит в незначительной степени. После приема внутрь 1 г DFO абсолютная биодоступность препарата составляет менее 2%. При перитонеальном диализе всасывание DFO из полости брюшины в системный кровоток происходит в том случае, когда препарат вводится вместе с диализной жидкостью.

Распределение.

У здоровых добровольцев максимальная концентрация DFO в плазме крови (C_{max}) определялась через 30 минут после в/м введения препарата в дозе 10 мг/кг и составляла в среднем 15,5 мкмоль/л (8,7 мкг/мл). Через 1 час после в/м инъекции DFO концентрация препарата в плазме крови снижалась до 3,7 мкмоль/л (2,3 мкг/мл). После внутривенной (в/в) двухчасовой инфузии 2 г DFO (около 29 мг/кг) здоровым добровольцам в плазме крови достигалась равновесная концентрация вещества, равнявшаяся в среднем 30,5 мкмоль/л. Распределение DFO происходит очень быстро: средний период полураспределения составляет 0,4 часа. Связывание DFO с белками сыворотки крови *in vitro* составляет менее 10%.

Метаболизм.

Из мочи больных с избытком железа в организме были выделены и идентифицированы 4 метаболита DFO. Было обнаружено, что биотрансформация DFO включает следующие реакции: трансаминирование и окисление с образованием кислого метаболита; β-окисление с образованием кислого метаболита; декарбоксилирование и N-гидроксилирование с образованием нейтральных метаболитов.

Выведение.

Выведение DFO и FO из организма здоровых добровольцев после в/м введения препарата происходит в 2 фазы. В первую быструю фазу ("фаза распределения") кажущийся период полураспределения составляет 1 час для DFO и 2,4 часа для FO. Во вторую медленную фазу ("фаза элиминации") кажущийся период полувыведения для обоих соединений равен 6 ч. В течение 6 ч после инъекции почками выводится 22% дозы в виде DFO и 1% - в виде FO.

Особенности фармакокинетики в отдельных группах пациентов

У больных гемохроматозом максимальные концентрации в плазме крови определялись через 1 ч после в/м введения DFO в дозе 10 мг/кг и составляли в среднем 7,0 мкмоль/л (3,9 мкг/мл) для DFO и 15,7 мкмоль/л (9,6 мкг/мл) для FO. Средние значения периода полувыведения для DFO и FO равнялись 5,6 и 4,6 ч соответственно. Через 6 ч после инъекции 17% дозы было выведено с мочой в виде DFO и 12% в виде FO.

При продолжительной в/в инфузии DFO больным талассемией в дозе 50 мг/кг в течение 24 часов равновесная концентрация DFO в плазме крови составила 7,4 мкмоль/л (4,1 мкг/мл). Снижение концентрации DFO в плазме крови было двухфазным со средним периодом полураспределения 0,28 часа и кажущимся периодом полувыведения 3 часа. Общий клиренс равнялся 0,5 л/ч/кг, а объем распределения в равновесном состоянии – 1,35 л/кг. Величина AUC метаболита DFO, который играет основную роль в связывании железа, составляет 54% от величины AUC DFO. Кажущийся период полувыведения (полуэлиминации) этого метаболита равен 1,3 часа.

У больных, которым проводился гемодиализ по поводу почечной недостаточности и которые получали DFO в дозе 40 мг/кг в/в в течение 1 ч, концентрация DFO в плазме крови в конце периода инфузии составляла 152 мкмоль/л (85,2 мкг/мл), если инфузия проводилась между двумя сеансами гемодиализа. Если же внутривенное введение DFO осуществлялось во время сеанса гемодиализа, концентрация препарата в плазме крови была на 13-27% ниже. Концентрации FO во всех случаях составляли приблизительно 7,0 мкмоль/л (4,3 мкг/мл), а концентрации AlO - 2-3 мкмоль/л (1,2-1,8 мкг/мл). После прекращения инфузии DFO концентрация препарата в плазме крови быстро снижалась с периодом полувыведения 20 мин. Меньшая часть дозы имела более длительный период полувыведения, равнявшийся 14 ч. Концентрация AlO в плазме крови продолжала возрастать в течение 48 ч после окончания инфузии DFO и достигала приблизительно 7 мкмоль/л (4 мкг/мл). После сеанса гемодиализа концентрация AlO в плазме крови снижалась до 2,2 мкмоль/л (1,3 мкг/мл).

Показания к применению

- Лечение хронической перегрузки железом, в т.ч.:
  - ⇒ посттрансфузионный гемосидероз при большой талассемии, сидеробластной анемии, аутоиммунной гемолитической анемии и других хронических анемиях;
  - ⇒ идиопатический (первичный) гемохроматоз в случаях, когда невозможно проведение флеботомии из-за таких сопутствующих заболеваний, как тяжелая анемия, заболевания сердца, гипопротеинемия;
  - ⇒ повышенное отложение железа при поздней кожной порфирии при невозможности проведения флеботомии.
- Лечение острого отравления железом.
- Лечение хронической перегрузки алюминием у больных с терминальной стадией почечной недостаточности (находящихся на поддерживающем гемодиализе) при следующих состояниях:
  - ⇒ заболевания костной системы, обусловленные алюминием;
  - ⇒ диализная энцефалопатия;
  - ⇒ анемия, связанная с повышенным содержанием алюминия.
- Диагностика перегрузки железом или алюминием.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к активному веществу, за исключением тех случаев, когда успешная десенсибилизация позволяет проводить лечение;
- Анурия;
- Беременность (1 триместр);
- Период лактации.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Требуется соблюдать осторожность при применении препарата Десферал® у больных с тяжелой почечной недостаточностью.

Если у Вас одно из перечисленных заболеваний, перед применением препарата обязательно проконсультируйтесь с врачом.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

В экспериментальных исследованиях показана возможность тератогенного действия дефероксамина. До настоящего времени не отмечалось никаких врожденных пороков у детей, рожденных женщинами, проходившими лечение препаратом Десферал® во время беременности. Однако применение препарата при беременности, особенно в первом триместре, возможно только в случае абсолютной необходимости.

Неизвестно, проникает ли дефероксамин в грудное молоко; в каждом случае следует сопоставлять ожидаемую пользу для матери с потенциальным риском для ребенка.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Лечение хронической перегрузки железом

Основной целью поддерживающей терапии комплексообразующими соединениями является установление равновесия между поступлением и выведением железа и предотвращение возникновения гемосидероза, в то время как при начале терапии у **лиц с перегрузкой железом** желательно добиться отрицательного баланса железа, чтобы постепенно сократить повышенные запасы железа и предотвратить токсические эффекты.

У **детей и взрослых** рекомендуется начинать лечение препаратом Десферал® после первых 10-20 переливаний крови или при достижении уровня ферритина в сыворотке 1000 нг/мл. Избыток железа или избыточные дозы Десферала могут вызвать замедление роста. При проведении терапии препаратом Десферал® у детей в возрасте до 3-х лет необходимо тщательно контролировать их рост; суточная доза препарата не должна превышать 40 мг/кг.

Дозу и способ введения препарата Десферал® следует подбирать индивидуально и корригировать в ходе лечения в зависимости от степени выраженности перегрузки железом. Следует применять минимальную эффективную дозу препарата. Для оценки реакции на терапию комплексообразующими соединениями сначала следует ежедневно измерять суточное выделение железа почками и определять реакцию на возрастающие дозы препарата Десферал®. После установления оптимальной дозы препарата Десферал® величину экскреции железа почками следует измерять с интервалом в несколько недель. Среднюю суточную дозу Десферала можно также определить с учетом содержания ферритина в сыворотке крови, и значения "терапевтического индекса", представляющего собой отношение средней суточной дозы препарата Десферал® (в мг/кг) к концентрации ферритина в сыворотке крови (в мкг/л). Величина данного "терапевтического индекса" должна быть меньше 0,025. Средняя суточная доза обычно находится в диапазоне от 20 до 60 мг/кг.

Пациентам, у которых содержание ферритина в сыворотке крови ниже 2000 нг/мл, требуется доза около 25 мг/кг/сут; при содержании ферритина от 2000 до 3000 нг/мл необходима доза около 35 мг/кг/сут. Пациентам с более высоким содержанием ферритина в сыворотке крови может потребоваться доза до 55 мг/кг/сутки. Не рекомендуется регулярно превышать среднюю суточную дозу 50 мг/кг, за исключением случаев, когда требуется очень интенсивное хелатирующее лечение, и у пациента уже прекратился процесс роста. Если содержание ферритина падает ниже 1000 нг/мл, повышается риск токсического действия препарата Десферал®. Необходимо особенно тщательно наблюдать этих

пациентов и иметь в виду возможность снижения общей недельной дозы. Дозы, которые приведены выше, являются средними суточными дозами препарата при его ежедневном введении. Однако, поскольку большинство пациентов получают Десферал® менее 7 раз в неделю, то ежедневно вводимая доза обычно превышает среднюю суточную дозу. Например, если требуемая средняя суточная доза равняется 40 мг/кг (280 мг/кг в неделю), но пациенту проводят инфузии всего 5 ночей в неделю, то вводимая доза должна составлять 56 мг/кг (280 мг/кг : 5).

Было показано, что регулярная терапия препаратом Десферал® увеличивает среднюю продолжительность жизни у больных талассемией.

Медленное подкожное введение при помощи портативного легкого инфузионного насоса в течение 8-12 ч считается достаточно эффективным и особенно удобным для амбулаторных больных. Такое введение может продолжаться и в течение 24 ч. Данный способ введения препарата Десферал® следует применять 5-7 раз в неделю. Десферал® не предназначен для п/к болюсных инъекций.

Применение у больных пожилого возраста

Больным пожилого возраста следует назначать минимальную эффективную дозу препарата.

Внутривенное введение во время переливания крови. Доступность в/в пути введения во время переливания крови делает возможным его использование без дополнительных неудобств для больного. Это особенно полезно в случаях плохой переносимости п/к введений. Не следует добавлять раствор препарата Десферал® непосредственно в контейнер с кровью. Он может вводиться в инфузионную систему посредством Y-образного соединительного переходника, находящегося близко к месту в/в введения. Инфузионный насос пациента должен использоваться для введения препарата Десферал® как обычно. Данный метод введения применяется редко, так как внутривенно капельно во время трансфузии крови может быть введено ограниченное количество препарата Десферал®. Необходимо предупредить пациента и медсестру о том, что нельзя ускорять процесс инфузии, так как это может привести к сосудистому коллапсу.

Непрерывное внутривенное введение. Имплантированные системы для в/в введения могут использоваться в тех случаях, когда проводится интенсивная терапия комплексообразующими соединениями. Этот способ применения показан больным, которые не могут продолжать п/к введение, а также больным, страдающим сердечными заболеваниями вследствие перегрузки железом. Дозы препарата Десферал® зависят от выраженности перегрузки железом. При интенсивной в/в терапии комплексообразующими соединениями следует регулярно определять суточную экскрецию железа почками, при этом в зависимости от результатов такого определения можно снижать дозу препарата. Необходимо соблюдать осторожность при промывании системы, чтобы избежать быстрого поступления в кровь остаточных количеств препарата Десферал®, которые могут присутствовать в «мертвом» пространстве системы, из-за возможности развития коллапса.

Внутримышечное введение. Поскольку п/к введение более эффективно, к в/м введениям следует прибегать только в тех случаях, когда п/к введение невозможно.

Индивидуальную поддерживающую дозу следует подбирать с учетом значений выведения железа почками, при этом величина дозы не зависит от пути введения.

Одновременное применение витамина С. Избыток железа обычно сопровождается недостатком витамина С, вероятно, вследствие его окисления железом. После первого месяца регулярного лечения препаратом Десферал®, в качестве дополнительного средства при терапии комплексообразующими соединениями можно назначить витамин С в дозе до 200 мг/сут в несколько приемов. Витамин С повышает доступность железа для образования хелатных комплексов. Детям в возрасте до 10 лет витамин С назначают обычно по 50 мг;

детям старшего возраста - по 100 мг. Дальнейшее повышение дозы витамина С не вызывает дополнительного прироста выделения железосодержащего комплекса почками.

Лечение острого отравления железом

Десферал® применяют в комплексе с другими стандартными мероприятиями.

Терапия препаратом Десферал® показана следующим пациентам:

- Все пациенты, у которых проявляются не только легкие преходящие симптомы (например, более одного эпизода рвоты или жидкого стула)
- Пациенты с признаками летаргии, значительными болями в животе, гиповолемией или ацидозом
- Пациенты, у которых при рентгенологическом исследовании органов брюшной полости выявляются множественные тени (у большинства этих больных в дальнейшем проявляются симптомы отравления железом)
- Любые пациенты с клиническими проявлениями и с концентрацией железа в сыворотке крови, превышающей 300-350 мкг/дл, независимо от общей железосвязывающей способности сыворотки крови. Возможен также консервативный подход без использования препарата Десферал® в случаях, когда концентрация железа в сыворотке крови находится в диапазоне от 300 до 500 мкг/дл у пациентов, не имеющих клинических симптомов, так же как и у пациентов с изолированной рвотой без крови или изолированной диареей без других симптомов.

Предпочтительнее непрерывное в/в введение препарата Десферал® со скоростью 15 мг/кг/час. Скорость введения должна быть снижена, как только позволит состояние больного (обычно через 4-6 ч), так, чтобы общее количество препарата, введенного в/в за любые 24 ч, не превышало 80 мг/кг.

Терапию препаратом Десферал® следует продолжать до тех пор, пока не будут выполнены все нижеперечисленные условия:

- У пациента должны отсутствовать признаки или симптомы системного отравления железом (такие как ацидоз и усиление гепатотоксических проявлений)
- В идеале скорректированная концентрация железа в сыворотке должна быть нормальной или низкой (концентрация железа ниже 100 мкг/дл). Если невозможно точно измерить концентрацию железа в крови в присутствии препарата Десферал®, возможно прекращение терапии препаратом Десферал® при выполнении всех других условий и при условии, что концентрация железа в сыворотке крови не повышена
- Необходимо повторное проведение рентгенологического исследования органов брюшной полости у пациентов с первоначально выявленными множественными тенями для подтверждения их исчезновения, так как они являются маркером продолжающейся абсорбции железа
- Если у пациента в начале терапии препаратом Десферал® наблюдалось винно-розовое окрашивание мочи, то цвет мочи должен прийти в норму перед прекращением терапии препаратом Десферал® (отсутствие винно-розового окрашивания само по себе не является критерием для прекращения терапии препаратом Десферал®)

Эффективность лечения зависит от адекватного диуреза, что должно обеспечивать выведение из организма железосодержащего комплекса ферриоксамина. При развитии олигурии или анурии может возникнуть необходимость в проведении перитонеального диализа, гемодиализа или гемофильтрации.

Лечение хронической перегрузки алюминием у больных с терминальной стадией почечной недостаточности

Комплексы железа и алюминия с препаратом Десферал® выводятся при диализе. У больных с почечной недостаточностью выведение этих комплексов возрастает при применении гемодиализа. Лечение препаратом Десферал® следует проводить в тех случаях, когда имеются симптомы перегрузки алюминием или признаки нарушения функции органов. Вопрос о назначении препарата Десферал® следует рассмотреть и в том случае, когда симптомы отсутствуют, но концентрация алюминия в сыворотке крови постоянно превышает 60 нг/мл и имеется положительный десфераловый тест, особенно, если при биопсии костей выявляются признаки их поражения, обусловленного алюминием.

Десферал® следует вводить 1 раз в неделю в дозе 5 мг/кг. Пациентам с концентрацией алюминия до 300 нг/мл, измеренной после DFO-теста, Десферал® вводят медленно в течение последних 60 минут сеанса гемодиализа. Пациентам с концентрацией алюминия в сыворотке крови, превышающей 300 нг/мл, препарат вводят также в/в медленно за 5 часов перед сеансом гемодиализа. После первого трехмесячного курса лечения препаратом Десферал® и последующего 4-недельного периода "вымывания" следует провести тест с препаратом Десферал®. Если по результатам двух десфераловых тестов, проведенных с интервалом в 1 месяц, окажется, что концентрация алюминия в сыворотке крови превышает исходный уровень не более чем на 50 нг/мл, дальнейшее лечение препаратом Десферал® не рекомендуется.

Пациентам, находящимся на непрерывном амбулаторном перитонеальном диализе (CAPD) или непрерывном цикличном перитонеальном диализе (CCPD), Десферал® можно вводить в/м, медленно в/в или п/к, или внутрибрюшинно. В данном случае рекомендуется именно внутрибрюшинное введение. Вводить Десферал® следует 1 раз в неделю из расчета 5 мг/кг перед последним в этот день сеансом диализа.

Десфераловый тест

Эта проба основана на том, что в норме Десферал® не повышает выделение железа и алюминия выше определенного уровня.

1. Десфераловый тест для выявления перегрузки железом у больных с нормальной функцией почек. В/м вводят 500 мг препарата Десферал®. Затем собирают мочу в течение 6 часов и определяют в ней содержание железа. Выделение 1-1,5 мг (18-27 мкмоль) железа за этот период позволяет предположить перегрузку железом; величины выше 1,5 мг (27 мкмоль) можно считать патологическими. Проба дает надежные результаты только при нормальной функции почек.

2. Десфераловый тест для выявления перегрузки алюминием у больных с терминальной стадией почечной недостаточности. Проведение пробы с инфузией препарата Десферал® рекомендуется больным, у которых концентрация алюминия в сыворотке крови превышает 60 нг/мл, а концентрация ферритина в сыворотке крови выше 100 нг/мл.

Непосредственно перед сеансом гемодиализа следует взять кровь на анализ для определения исходной концентрации алюминия. В течение последних 60 минут сеанса гемодиализа медленно в/в вводят Десферал® из расчета 5 мг/кг. В начале следующего сеанса гемодиализа (т. е. через 44 ч после упомянутого выше вливания препарата Десферал®) следует взять пробу крови для повторного определения содержания алюминия в сыворотке крови.

Десфераловый тест считается положительным, если концентрация алюминия в сыворотке крови повышается более чем на 150 нг/мл по сравнению с исходным уровнем. Однако и отрицательная проба полностью не исключает наличия избытка алюминия.

Инструкция по применению

Для подкожного введения следует использовать раствор препарата концентрацией не выше 95 мг/мл в воде для инъекций. Для в/м введения могут понадобиться более высокие концентрации раствора. 5 мл воды для инъекций вводят шприцем во флакон, содержащий 500 мг порошка препарата Десферал®, и хорошо встряхивают. Использовать можно только прозрачный и бесцветный или слегка желтоватый раствор. 10% раствор препарата Десферал® можно затем разбавить обычно применяемыми растворами для инфузий (0,9% раствор натрия хлорида, 5% раствор глюкозы, раствор Рингера, лактатный раствор Рингера), растворами для перитонеального диализа (Dianeal 137 Глюкоза 2,27%, Dianeal PD4 Глюкоза 2,27%, CAPD/DPCA 2 Глюкоза 1,5%).

Для проведения десфераловой пробы и лечения хронической перегрузки алюминием доза Десферала, равная 5 мл раствора во флаконе, является адекватной (5 мг/кг) для пациента с массой тела 100 кг. Учитывая массу тела пациента, соответствующий объем раствора препарата Десферал® извлекают из флакона и добавляют к 150 мл 0,9% раствора натрия хлорида.

Растворенный препарат Десферал® можно также добавить к диализной жидкости и вводить внутрибрюшинно во время CAPD (непрерывного перитонеального диализа) и CCPD (непрерывного цикличного перитонеального диализа).

Введение препарата Десферал® при хронической перегрузке железом с помощью портативного инфузионного насоса проводится следующим образом:

1. Наберите воду для инъекций в шприц.
2. Протрите резиновую пробку флакона с препаратом Десферал® спиртом и введите содержимое шприца во флакон.
3. Хорошо встряхните флакон для растворения препарата.
4. Наберите растворившийся препарат в шприц.
5. Присоедините удлинительную трубку к шприцу и соедините ее с иглой-«бабочкой». Заполните пустое пространство трубки раствором из шприца.
6. Поместите шприц в инфузионный насос.
7. Для инфузии иглу-«бабочку» можно ввести под кожу живота, руки, верхней части голени, бедра. Очень важно тщательно очистить кожу спиртом перед тем, как вводить иглу. Иглу следует ввести глубоко, до «крылышек», в сформированную рукой кожную складку. Кончик введенной иглы должен свободно смещаться при боковых движениях. Если этого не происходит, кончик иглы может быть слишком близко к коже. В этом случае попробуйте ввести иглу еще раз в другое место после очистки кожи спиртом.
8. Затем зафиксируйте иглу пластырем.
9. Пациенты обычно носят инфузионный насос на теле или плече на ремне. Многие пациенты предпочитают ночное введение как наиболее удобное.

Приготовленный раствор препарата Десферал® нельзя хранить более 24 ч при комнатной температуре (до 23°С).

Побочное действие

Ниже приведены нежелательные реакции, перечисленные по частоте развития. Частота развития нежелательных реакций оценивается следующим образом: очень часто (≥ 1/10); часто (≥ 1/100 < 1/10); нечасто (≥ 1/1000 < 1/100); редко (≥ 1/10000 < 1/1000); очень редко (< 1/10000); частота неизвестна.

Следует отметить, что некоторые признаки и симптомы, описанные как нежелательные явления, в действительности могут быть проявлением основного заболевания (перегрузки железом и/или алюминием).

Инфекционные и паразитарные заболевания: редко - мукормикоз; очень редко - иерсиниозный гастроэнтерит.
Нарушения со стороны иммунной системы: очень редко – анафилактический шок, анафилактические реакции, ангионевротический отек.
Нарушения со стороны нервной системы: часто – головная боль; очень редко - неврологические нарушения, включая головокружение; усиление проявлений энцефалопатии, связанной с диализом у больных с перегрузкой алюминием; периферическая нейропатия; парестезии; частота неизвестна – конвульсии.
Нарушения со стороны органа зрения: редко – нечеткость (затуманивание) зрения, снижение остроты зрения, потеря зрения, нарушение цветового восприятия (хроматопсия), куриная (ночная) слепота (гемералопия), дефекты полей зрения, скотома, ретинопатия (пигментная дегенерация сетчатки), неврит зрительного нерва, катаракта, помутнение роговицы.
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: нечасто - нейросенсорная глухота, шум в ушах.
Нарушения со стороны сосудов: редко - выраженное снижение артериального давления.
Нарушения со стороны сердца: редко – тахикардия, шок.
Нарушения со стороны дыхательной системы: нечасто – астма; очень редко – острый респираторный дистресс, инфильтрация легких.
Нарушения со стороны пищеварительной системы: часто – тошнота; нечасто – рвота, абдоминальная боль; очень редко - диарея.
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто – крапивница; очень редко – генерализованная сыпь.
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: очень часто – артралгия, миалгия; часто – задержка роста и поражение костей (метафизарная дисплазия); частота неизвестна – мышечные спазмы.
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: частота неизвестна – острая почечная недостаточность, поражение почечных канальцев.
Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто - боли, припухлость, инфильтрация, эритема, зуд, струп/корка в местах введения; часто – пирексия; нечасто – везикулярная сыпь, местные отеки, жжение.
Лабораторные и инструментальные данные: очень редко - изменения картины периферической крови (включая тромбоцитопению, лейкопению); частота неизвестна – повышения содержания креатинина в сыворотке крови.
Развитие конвульсий преимущественно отмечалось у пациентов с перегрузкой алюминием, находящихся на гемодиализе.
Не установлена взаимосвязь между возникновением редких случаев увеличения активности трансаминаз в сыворотке крови и применением препарата Десферал®.
Выведение комплексов препарата с железом почками может приводить к красновато-коричневому окрашиванию мочи.
Лечение препаратом Десферал® перегрузки алюминием может приводить к гипокальциемии и обострению гиперпаратиреоза.
Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.

Передозировка

Симптомы. Случайное введение препарата в высокой дозе или случайное в/в болюсное/быстрое введение могут вызвать тахикардию, артериальную гипотензию и желудочно-кишечные симптомы; острую временную потерю зрения, афазию, ажитацию, головную боль, тошноту, брадикардию. Также сообщалось о случаях острой почечной недостаточности и респираторного дистресс-синдрома (при применении очень высоких доз препарата внутривенно).

Лечение. Специфического антидота нет. Следует прекратить введение препарата Десферал® и предпринять соответствующие симптоматические меры.
Десферал® можно вывести при помощи гемодиализа.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Одновременное лечение препаратом Десферал® и производным фенотиазина прохлорперазином может привести к временным нарушениям сознания. У больных с перегрузкой железом тяжелого хронического течения, получавших препарат Десферал® в комбинации с большими дозами витамина С (более 500 мг/сут), были отмечены нарушения сердечной деятельности. Эти нарушения были обратимыми после отмены витамина С.

Сцинтиграммы, полученные при применении галлия-67, могут быть искажены из-за быстрого выведения с мочой связанного с препаратом Десферал® галлия-67. Желательно прервать введение препарата Десферал® за 48 часов до проведения сцинтиграфии.
Фармацевтическое взаимодействие. Раствор препарата Десферал® несовместим с раствором гепарина для инъекций. Физиологический раствор натрия хлорида (0,9%) не следует использовать в качестве растворителя сухого вещества, но после растворения препарата Десферал® в воде для инъекций физиологический раствор натрия хлорида можно использовать для дальнейшего разведения.

Особые указания

Быстрое в/в введение препарата может привести к гипотензии и шоку (покраснение кожи, сосудистый коллапс, тахикардия, крапивница).
Применение препарата Десферал® в высоких дозах может привести к нарушениям зрения и слуха, особенно у лиц с низким содержанием ферритина в сыворотке крови. Нейросенсорная глухота, шум в ушах возникают иногда при условии соблюдения режима дозирования и уменьшении дозы препарата при снижении концентрации ферритина (отношение средней суточной дозы препарата Десферал® к концентрации ферритина в сыворотке крови должно быть меньше 0,025). Нарушения зрения отмечались у таких пациентов после однократного введения препарата. Риск возникновения побочных эффектов уменьшается при применении низких доз препарата Десферал®. При возникновении нарушений зрения или слуха препарат следует немедленно отменить. Обычно изменения, вызванные препаратом Десферал®, при раннем выявлении обратимы после отмены лечения. Лечение может быть затем возобновлено, но в более низких дозах и под строгим контролем функций слуха и зрения. Рекомендуется проведение офтальмологического исследования и аудиометрии у пациентов перед началом терапии препаратом Десферал® и каждые 3 месяца во время терапии, особенно при сниженном уровне ферритина.
Примерно половина комплексов с металлом выводится почками у пациентов с перегрузкой железом и нормальной функцией почек. Поэтому требуется соблюдать осторожность при применении препарата у больных с тяжелой почечной недостаточностью.

Десферриоксаминовые комплексы железа и алюминия выводятся с помощью гемодиализа. У больных с почечной недостаточностью при проведении гемодиализа можно добиться увеличения выведения этих комплексов. У больных с почечной недостаточностью, получающих сеансы поддерживающего гемодиализа и имеющих сниженное содержание ферритина в сыворотке крови, риск возникновения побочных эффектов повышен.

Замедление роста и нарушения со стороны костной ткани (например, метафизарная дисплазия) встречаются при применении препарата в дозах выше 60 мг/кг, особенно у тех пациентов, у которых начало терапии приходится на первые 3 года жизни. Риск развития этих побочных эффектов уменьшается, если дозы поддерживаются на уровне 40 мг/кг и ниже. У пациентов детского возраста, получающих препарат Десферал®, рекомендуется контролировать массу тела и рост каждые 3 месяца.

Респираторный дистресс-синдром был описан при в/в введении чрезмерно высоких доз препарата Десферал® при остром отравлении железом, а также при талассемии. Поэтому не следует превышать рекомендуемые суточные дозы препарата.

Имеются сведения о том, что у больных с перегрузкой железом препарат Десферал® повышает восприимчивость к инфекциям, вызываемым, например, Yersinia enterocolitica и Yersinia pseudotuberculosis. Если во время лечения препаратом Десферал® отмечено повышение температуры тела, сопровождающееся симптомами острого энтерита/ энтероколита, диффузными болями в животе или фарингитом, следует временно приостановить лечение препаратом Десферал®, провести бактериологический анализ и сразу же начать соответствующую антибактериальную терапию. После излечения инфекции можно возобновить лечение препаратом Десферал®.

У больных, получающих препарат Десферал® в связи с перегрузкой алюминием и/или железом, сообщалось о редких случаях развития мукороза (мукоромикоза), в некоторых случаях с летальным исходом. При появлении каких-либо признаков заболевания препарат Десферал® следует отменить, провести микологические исследования и сразу же начать соответствующее лечение. Мукороз может возникнуть и у больных, не получающих препарат Десферал®, и это говорит о том, что какие-то иные факторы, например, гемодиализ, сахарный диабет, нарушение кислотно-щелочного равновесия, злокачественные болезни крови, применение иммунодепрессантов или нарушения иммунитета под действием других факторов, могут играть роль в развитии этой инфекции.

Выделение комплексов железа может обусловить красновато-коричневую окраску мочи.

Не следует превышать рекомендуемые дозы препарата Десферал®. Для подкожного введения не следует использовать раствор препарата Десферал® в концентрациях выше 10%, так как возрастает риск местных реакций. При возможности только в/м введения для облегчения инъекции может потребоваться раствор препарата в более высоких концентрациях.

Приготовленный 10% раствор должен быть прозрачным и бесцветным (или слегка желтоватым). Использовать можно только прозрачные растворы. Непрозрачные или мутные растворы следует выбрасывать. К процедуре введения препарата Десферал® следует относиться особенно внимательно.

При п/к вливаниях иглу не следует вводить слишком близко к дерме.

Имеются сведения о нарушениях сердечной деятельности при одновременном лечении препаратом Десферал® и витамином С в высоких дозах (более 500 мг/сут) больных с тяжелой хронической перегрузкой железом. После отмены витамина С отмечалась нормализация показателей сердечной деятельности.

Если планируется одновременное применение препарата Десферал® и витамина С, необходимо соблюдать следующие меры предосторожности:

- не следует назначать витамин С больным с сердечной недостаточностью;

- лечение витамином С можно начинать только по окончании первого месяца регулярного лечения препаратом Десферал®;
- витамин С можно назначать только при регулярном лечении препаратом Десферал®; его введение лучше всего начинать вскоре после начала инфузии препарата Десферал®;
- не следует превышать суточную дозу витамина С 200 мг, разделенную на несколько приемов;
- во время этой комбинированной терапии желателен регулярный контроль сердечной деятельности.

Перед началом лечения препаратом Десферал® и каждые 3 месяца в ходе лечения рекомендуется специализированное офтальмологическое обследование и исследование слуха, особенно при низкой концентрации ферритина в сыворотке крови. Риск развития нарушений слуха у больных талассемией может быть снижен, если отношение средней суточной дозы препарата Десферал® (в мг/кг) к концентрации ферритина в сыворотке крови (в мкг/л) поддерживается на уровне ниже 0,025.

В педиатрической практике в ходе лечения препаратом Десферал® следует контролировать массу тела и рост ребенка каждые 3 месяца.

У пациентов с энцефалопатией, связанной с избытком алюминия, применение препарата Десферал® в высоких дозах может привести к обострению неврологической симптоматики (судороги), что, вероятно, связано с резким повышением концентрации алюминия в крови. Препарат Десферал® может ускорить наступление деменции, связанной с гемодиализом. По имеющимся сведениям, предварительное лечение клоназепамом предотвращает возникновение этого неврологического осложнения. Кроме того, лечение избытка алюминия может привести к снижению уровня кальция в сыворотке крови и обострению гиперпаратиреоза.

Влияние препарата на выполнение потенциально опасных видов деятельности, требующих особого внимания и быстрых реакций.

Пациентам, у которых на фоне применения препарата Десферал® возникает головокружение или другие нарушения со стороны центральной нервной системы, включая нарушения зрения или слуха, не следует водить автомашину или управлять механизмами в период применения препарата.

ФОРМА ВЫПУСКА

По 500 мг препарата во флакон прозрачного бесцветного боросиликатного стекла типа I (Евр.Ф.), укупоренный бромбутиловой пробкой, обкатанный алюминиевым колпачком с пластиковой отщелкивающейся крышкой красного цвета (flip-off).

По 10 флаконов вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

При температуре не выше 25°С.

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

4 года

Препарат не следует использовать после истечения срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

По рецепту.

НОВАРТИС ФАРМА АГ, ШВЕЙЦАРИЯ ПРОИЗВЕДЕНО НОВАРТИС ФАРМА ШТЕЙН АГ, ШВЕЙЦАРИЯ NOVARTIS PHARMA AG, MANUFACTURED BY NOVARTIS PHARMA STEIN AG, SWITZERLAND

АДРЕС:

ЛИХТШТРАССЕ 35, 4056 БАЗЕЛЬ, ШВЕЙЦАРИЯ
LICHTSTRASSE 35, 4056 BASEL, SWITZERLAND

ПРОИЗВЕДЕНО:

ШВЕЙЦАРИЯ, 4332 ШТЕЙН, ШАФФХАУЗЕРШТРАССЕ/SCHAFFHAUSERSTRASSE, 4332 STEIN, SWITZERLAND

ДОПОЛНИТЕЛЬНУЮ ИНФОРМАЦИЮ О ПРЕПАРАТЕ МОЖНО ПОЛУЧИТЬ ПО АДРЕСУ:
115035, Москва, Садовническая ул., 82/2
тел. (495) 967 12 70
факс (495) 967 12 68

Директор Департамента
вывода препаратов на рынок
ООО Новартис Фарма
Широкова О.В.