

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ДЕФЕРАЗИРОКС, 125 мг, таблетки диспергируемые.

ДЕФЕРАЗИРОКС, 250 мг, таблетки диспергируемые.

ДЕФЕРАЗИРОКС, 500 мг, таблетки диспергируемые.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: деферазирокс.

ДЕФЕРАЗИРОКС, 125 мг, таблетки диспергируемые

Каждая таблетка диспергируемая содержит 125 мг деферазирока.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий – 3,89 мг (см. раздел 4.4).

ДЕФЕРАЗИРОКС, 250 мг, таблетки диспергируемые

Каждая таблетка диспергируемая содержит 250 мг деферазирока.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий – 7,77 мг (см. раздел 4.4).

ДЕФЕРАЗИРОКС, 500 мг, таблетки диспергируемые

Каждая таблетка диспергируемая содержит 500 мг деферазирока.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий – 15,55 мг (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки диспергируемые.

Таблетки круглой формы, плоскоцилиндрические, с фаской, от белого или почти белого до белого с желтоватым оттенком цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

- Хроническая посттрансфузионная перегрузка железом у взрослых и детей в возрасте 2 лет и старше.
- Хроническая нетрансфузионная перегрузка железом у пациентов с талассемией в возрасте 10 лет и старше.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Хроническая посттрансфузионная перегрузка железом

Терапию препаратом Деферазирокс рекомендуется начинать после трансфузии приблизительно 20 единиц (около 100 мл/кг) эритроцитарной массы и более, или при

наличии клинических данных, свидетельствующих о развитии хронической перегрузки железом (например, при концентрации ферритина в сыворотке крови более 1000 мкг/л). Дозу (в мг/кг) следует рассчитывать и округлять максимально до дозировки целой таблетки (125 мг, 250 мг, 500 мг).

Целью терапии хелаторами железа является выведение железа, поступившего с трансфузиями эритроцитной массы, и при необходимости уменьшение содержания железа в организме. Решение о выведении накопленного железа следует принимать индивидуально, основываясь на оценке ожидаемой пользы и возможных рисков хелаторной терапии.

Взаимодействие с пищей

При приеме во время еды биодоступность деферазирокса увеличивается в различной степени, поэтому препарат Деферазирокс необходимо принимать внутрь 1 раз в сутки натощак, не позднее, чем за 30 минут до еды, предпочтительно в одно и то же время суток.

Начальная доза

Рекомендуемая начальная суточная доза препарата Деферазирокс составляет 20 мг/кг массы тела.

Для пациентов, получающих трансфузии эритроцитной массы в объеме более 14 мл/кг/месяц (приблизительно более 4-х единиц крови в месяц для взрослых), с целью уменьшения содержания железа в организме возможно применение альтернативной начальной суточной дозы 30 мг/кг.

Для пациентов, получающих менее 7 мл/кг/месяц эритроцитной массы (приблизительно менее 2-х единиц крови в месяц для взрослых), с целью поддержания нормального содержания железа в организме может быть рассмотрено применение альтернативной начальной суточной дозы 10 мг/кг.

Для пациентов с хорошим клиническим эффектом дефероксамина начальная доза препарата Деферазирокс должна составлять половину от ранее применяемой дозы дефероксамина (например, у пациента, получавшего 40 мг/кг/сут дефероксамина в течение 5 дней в неделю или эквивалентное количество, терапию препаратом Деферазирокс можно начинать с 20 мг/кг в сутки).

Для пациентов, получающих терапию деферазироксом в лекарственной форме таблетки, покрытые плёночной оболочкой, при переводе на прием деферазирокса в виде диспергируемых таблеток, дозу деферазирокса следует увеличить на 40% и округлить до дозировки целой диспергируемой таблетки.

Для пациентов, получающих терапию деферазироксом в лекарственной форме диспергируемые таблетки при переводе на прием деферазирокса в виде таблеток, покрытых плёночной оболочкой, дозу необходимо снизить на 30% и округлить до дозировки целой таблетки, покрытой плёночной оболочкой.

Рекомендованные дозы деферазирокса в зависимости от лекарственной формы у пациентов с посттрансфузионной перегрузкой железом представлены в таблице 1. Коррекция дозы при смене терапии дефероксатином на терапию деферазироксом в разных лекарственных формах у пациентов с посттрансфузионной перегрузкой железом при хорошем клиническом эффекте дефероксамина представлена в таблице 3.

Подбор дозы

Рекомендуется ежемесячно контролировать концентрацию ферритина в сыворотке крови и при необходимости проводить коррекцию дозы препарата Деферазирокс каждые 3-6 месяцев, исходя из изменения концентрации ферритина в сыворотке крови. Коррекцию дозы следует проводить поэтапно с шагом 5-10 мг/кг массы тела в соответствии с индивидуальным ответом на терапию и в зависимости от цели проводимой терапии (поддержание или уменьшение содержания железа).

При неэффективности лечения препаратом в дозе 30 мг/кг массы тела (концентрация ферритина сыворотки сохраняется на уровне >2500 мкг/л), следует рассмотреть возможность увеличения дозы до 40 мг/кг массы тела. В настоящее время долгосрочные данные по безопасности и эффективности применения деферазирокса в дозах свыше 30 мг/кг ограничены (наблюдение 264 пациентов в среднем в течение года после увеличения дозы). При недостаточном контроле гемосидероза при применении деферазирокса в дозах, превышающих 30 мг/кг массы тела дальнейшее увеличение дозы (максимально до 40 мг/кг массы тела) может не привести к адекватному контролю; следует рассмотреть возможность применения альтернативных методов лечения. При отсутствии удовлетворительного контроля при применении доз свыше 30 мг/кг массы тела, не следует поддерживать терапию в указанных дозах, необходимо рассмотреть возможность перехода на альтернативные методы терапии. Не рекомендуется применение дозы более 40 мг/кг, поскольку опыт применения препарата в более высоких дозах ограничен. У пациентов, получающих дозы свыше 30 мг/кг массы тела, по достижении контроля (например, концентрация ферритина сыворотки крови устойчиво сохраняется на уровне менее 2500 мкг/л с тенденцией к снижению на протяжении времени) следует рассмотреть возможность уменьшения дозы препарата с шагом 5-10 мг/кг массы тела.

При достижении целевой концентрации ферритина сыворотки крови (обычно от 500 мкг/л до 1000 мкг/л) необходимо предусмотреть постепенное (с шагом 5-10 мг/кг) уменьшение дозы препарата с целью поддержания концентрации ферритина в сыворотке крови в этом целевом диапазоне и для минимизации риска избыточной хелации (см раздел «Особые указания»).

При уменьшении концентрации ферритина в сыворотке крови существенно ниже 500 мкг/л, следует рассмотреть вопрос о прерывании лечения препаратом Деферазирокс.

У пациентов с незначительной степенью перегрузки железом или с незначительно повышенной концентрацией ферритина сыворотки крови, риск токсического действия препарата Деферазирокс, так же как и других хелаторов железа, может возрасти при применении необоснованно высокой дозы препарата.

Таблица 1. Рекомендованные дозы деферазирокса в зависимости от лекарственной формы у пациентов с посттрансфузионной перегрузкой железом

	Деферазирокс, таблетки диспергируемые	Деферазирокс, таблетки, покрытые плёночной оболочкой	Объем трансфузии	Концентрация ферритина в плазме крови
Стартовая доза	20 мг/кг в сутки	14 мг/кг в сутки	После трансфузии 20 единиц эритроцитной массы	> 1000 мкг/мл

			(последовательность 0002)	
Альтернативная стартовая доза	30 мг/кг в сутки	21 мг/кг в сутки	> 14 мл/кг эритроцитной массы в месяц (около > 4 единиц в месяц для взрослых)	
	10 мг/кг в сутки	7 мг/кг в сутки	< 7 мл/кг эритроцитной массы в месяц (около < 2 единиц в месяц для взрослых)	
Доза для пациентов с хорошим клиническим эффектом дефероксамина	Половина от величины дозы дефероксамина	Одна треть величины дозы дефероксамина		
Частота выполнения контрольных анализов крови			Ежемесячно	
Целевой диапазон концентрации ферритина в плазме крови			500-1000 мкг/мл	
Коррекция дозы				
«Шаг» для коррекции каждые 3-6 месяцев	Увеличения дозы			
	5-10 мг/кг в сутки до 40 мг/кг в сутки	3,5-7 мг/кг в сутки до 28 мг/кг в сутки		> 2500 мкг/л
	Уменьшение дозы			
	5-10 мг/кг в сутки до достижения цели терапии	3,5-7 мг/кг в сутки		
	У пациентов, получающих > 30 мг/кг в сутки	У пациентов, получающих > 21 мг/кг в сутки		< 2500 мкг/л
При достижении целевой концентрации ферритина в плазме крови				500-1000 мкг/л
Максимальная доза	40 мг/кг в сутки	28 мг/кг в сутки		
Прерывание терапии				< 500 мкг/мл

Хроническая нетрансфузионная перегрузка железом у пациентов с талассемией

Хелаторная терапия препаратом Деферазирокс у пациентов данной категории возможна только при доказанной перегрузке железом - содержание железа в печени (СЖП) >5 мг Fe/г сухого вещества печени или при концентрации ферритина в сыворотке крови

>800 мкг/л. Определение СЖП является предпочтительным способом оценки тяжести перегрузки железом. У пациентов с неизвестной величиной СЖП хелаторную терапию необходимо проводить с осторожностью для минимизации риска избыточной хелации. Таблетки, покрытые плёночной оболочкой, являются лекарственной формой деферазирокса с большей биодоступностью по сравнению с деферазироксом в лекарственной форме диспергируемые таблетки. Для пациентов, получающих терапию деферазироксом в лекарственной форме таблетки, покрытые плёночной оболочкой, при переводе на прием деферазирокса в виде диспергируемых таблеток, дозу деферазирокса следует увеличить на 40% и округлить до дозировки целой диспергируемой таблетки. Для пациентов, получающих терапию деферазироксом в лекарственной форме диспергируемые таблетки при переводе на прием деферазирокса в виде таблеток, покрытых плёночной оболочкой, дозу необходимо снизить на 30% и округлить до дозировки целой таблетки, покрытой плёночной оболочкой.

Начальная доза

Рекомендуемая начальная суточная доза препарата Деферазирокс составляет 10 мг/кг массы тела.

Подбор дозы

Рекомендуется ежемесячно контролировать концентрацию ферритина в сыворотке крови с целью оценки реакции пациента на проводимую терапию и для минимизации риска избыточной хелации (см раздел «Особые указания»). Каждые 3-6 месяцев возможно пошаговое увеличение дозы препарата на 5-10 мг/кг. Коррекция дозы возможна при сохранении СЖП на уровне >7 мг Fe/г сухого вещества печени или сохраняющейся (без тенденции к снижению) концентрации ферритина сыворотки крови >2000 мкг/л и при хорошей переносимости терапии. Применение препарата Деферазирокс у пациентов с талассемией в дозе более 20 мг/кг массы тела не рекомендовано (из-за недостатка данных по эффективности и безопасности применения в указанной дозе).

У пациентов с концентрацией ферритина сыворотки крови <2000 мкг/л без определения СЖП доза препарата Деферазирокс не должна превышать 10 мг/кг массы тела.

У пациентов, получающих терапию в дозе более 10 мг/кг массы тела, рекомендовано снижать дозу препарата Деферазирокс при достижении СЖП <7 мг Fe/г сухого вещества печени или концентрации ферритина <2000 мкг/л.

Терапия препаратом Деферазирокс должна быть окончена при достижении СЖП <3 мг Fe/г сухого вещества печени или концентрации ферритина <300 мкг/л. Нет данных о возобновлении терапии у пациентов с повторным накоплением железа после достижения удовлетворительного уровня содержания железа в организме, в связи с чем повторное возобновление терапии не может быть рекомендовано.

Таблица 2. Рекомендованные дозы деферазирокса в зависимости от лекарственной формы при лечении нетрансфузионной перегрузки железом у пациентов с талассемией

	Деферазирокс, диспергируемые таблетки	Деферазирокс, таблетки, покрытые плёночной оболочкой	СЖП		Концентрация ферритина в плазме крови

Стартовая доза	10 мг/кг в сутки	7 мг/кг в сутки	> 5 мг Fe/г сухого вещества печени	или	> 800 мкг/л
Коррекция дозы					
Увеличение дозы					
«Шаг» для коррекции и каждые 3-6 месяцев	5-10 мг/кг в сутки	3,5-7 мг/кг в сутки	> 7 мг Fe/г сухого вещества печени	или	> 2000 мкг/л
Уменьшение дозы					
	5-10 мг/кг в сутки	3,5-7 мг/кг в сутки	< 7 мг Fe/г сухого вещества печени	или	< 2000 мкг/л
Максимальная доза	20 мг/кг в сутки	14 мг/кг в сутки			
	10 мг/кг в сутки	7 мг/кг в сутки	Не определено	и	< 2000 мкг/л
Прерывание терапии			< 3 мг Fe/г сухого вещества печени	или	< 300 мкг/л
Возобновление			Не рекомендовано		

Таблица 3. Коррекция дозы при смене терапии дефероксамином на терапию деферазироксом в разных лекарственных формах у пациентов с посттрансфузионной перегрузкой железом и нетрансфузионной перегрузкой железом при хорошем клиническом эффекте дефероксамина

Доза дефероксамина	Суточная доза деферазирока в виде лекарственной формы диспергируемые таблетки	Суточная доза деферазирока в виде лекарственной формы таблетки, покрытые пленочной оболочкой
10 мг/кг	5 мг/кг	3,5 мг/кг
20 мг/кг	10 мг/кг	7 мг/кг
30 мг/кг	15 мг/кг	10,5 мг/кг
40 мг/кг	20 мг/кг	14 мг/кг
50 мг/кг	25 мг/кг	17,5 мг/кг
60 мг/кг	30 мг/кг	21 мг/кг
Не рекомендовано в соответствии с инструкцией по применению дефероксамина	35 мг/кг	24,5 мг/кг

Не рекомендовано в соответствии с инструкцией по применению дефероксамина	40 мг/кг	28 мг/кг
---	----------	----------

Особые группы пациентов

Пациенты в возрасте >65 лет

Для пациентов данной категории не требуется коррекции режима дозирования. Поскольку в клинических исследованиях у пациентов в возрасте >65 лет отмечалось повышение частоты нежелательных реакций (НР) по сравнению с пациентами в возрасте менее 65 лет, у пациентов данной категории следует проводить тщательный контроль НР и при необходимости снижать дозу препарата.

Дети и подростки (от 2 до 17 лет)

Для детей и подростков в возрасте от 2 до 17 лет коррекции режима дозирования не требуется. Рекомендуется ежемесячно контролировать концентрацию ферритина в сыворотке крови с целью оценки реакции пациента на проводимую терапию и для минимизации риска избыточной хелации (см раздел «Особые указания»). При расчете дозы для пациентов этой категории следует учитывать изменение массы тела с течением времени.

Пациенты с нарушениями функции почек

Необходимо с осторожностью применять препарат Деферазирокс у пациентов с концентрацией креатинина сыворотки крови выше возрастной нормы, особенно при наличии дополнительных факторов риска, таких как: одновременное применение препаратов, способных вызывать нарушения функции почек, у пациентов с дегидратацией или тяжелыми инфекциями.

Не требуется коррекции начальной дозы у пациентов с нарушениями функции почек. Концентрацию креатинина в сыворотке крови следует контролировать 1 раз в месяц; при необходимости суточную дозу следует уменьшать на 10 мг/кг.

Пациенты с нарушениями функции печени

Применение деферазирокса у пациентов с нарушением функции печени было изучено в клинических исследованиях. У пациентов с нарушениями функции печени средней степени (класс В по классификации Чайлд-Пью) начальная доза должна быть уменьшена приблизительно на 50%. Препарат не следует применять у пациентов с нарушениями функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью).

Контроль функции печени следует проводить перед началом лечения, каждые 2 недели во время первого месяца лечения и далее ежемесячно.

Правила применения препарата

При приеме во время еды биодоступность деферазирокса увеличивается в различной степени, поэтому препарат Деферазирокс необходимо принимать на голодный желудок не позднее, чем за 30 минут до приема пищи, желательно в одно и то же время суток.

Из диспергируемых таблеток готовят суспензию. Таблетки помещают в стакан с водой, или апельсиновым, или яблочным соком (100-200 мл) и размешивают в жидкости до получения однородной суспензии. Приготовленную суспензию принимают внутрь, после чего к ее остаткам в стакане добавляют небольшое количество воды или сока, перемешивают и выпивают получившуюся жидкость.

Таблетки диспергируемые нельзя жевать или проглатывать целиком.

Поскольку в газированных напитках или молоке таблетки диспергируемые растворяются медленно с образованием пены, препарат Деферазирокс не рекомендуется разводить в газированных напитках или молоке.

Пациенты в возрасте >65 лет

Для пациентов данной категории не требуется коррекции режима дозирования. Поскольку в клинических исследованиях у пациентов в возрасте >65 лет отмечалось повышение частоты нежелательных реакций (НР) по сравнению с пациентами в возрасте менее 65 лет, у пациентов данной категории следует проводить тщательный контроль НР и при необходимости снижать дозу препарата.

Дети и подростки (от 2 до 17 лет)

Для детей и подростков в возрасте от 2 до 17 лет коррекции режима дозирования не требуется. Рекомендуется ежемесячно контролировать концентрацию ферритина в сыворотке крови с целью оценки реакции пациента на проводимую терапию и для минимизации риска избыточной хелации (см раздел «Особые указания»). При расчете дозы для пациентов этой категории следует учитывать изменение массы тела с течением времени.

Пациенты с нарушениями функции почек

Необходимо с осторожностью применять препарат Деферазирокс у пациентов с концентрацией креатинина сыворотки крови выше возрастной нормы, особенно при наличии дополнительных факторов риска, таких как: одновременное применение препаратов, способных вызывать нарушения функции почек, у пациентов с дегидратацией или тяжелыми инфекциями.

Не требуется коррекции начальной дозы у пациентов с нарушениями функции почек. Концентрацию креатинина в сыворотке крови следует контролировать 1 раз в месяц; при необходимости суточную дозу следует уменьшать на 10 мг/кг.

Пациенты с нарушениями функции печени

Применение деферазирока у пациентов с нарушением функции печени было изучено в клинических исследованиях. У пациентов с нарушениями функции печени средней степени (класс В по классификации Чайлд-Пью) начальная доза должна быть уменьшена приблизительно на 50%. Препарат не следует применять у пациентов с нарушениями функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью).

Контроль функции печени следует проводить перед началом лечения, каждые 2 недели во время первого месяца лечения и далее ежемесячно.

Способ применения

При приеме во время еды биодоступность деферазирока увеличивается в различной степени, поэтому препарат Деферазирокс необходимо принимать на голодный желудок не позднее, чем за 30 минут до приема пищи, желательно в одно и то же время суток.

Из диспергируемых таблеток готовят суспензию. Таблетки помещают в стакан с водой, или апельсиновым, или яблочным соком (100-200 мл) и размешивают в жидкости до получения однородной суспензии. Приготовленную суспензию принимают внутрь, после чего к ее остаткам в стакане добавляют небольшое количество воды или сока, перемешивают и выпивают получившуюся жидкость.

Таблетки диспергируемые нельзя жевать или проглатывать целиком.

Поскольку в газированных напитках или молоке таблетки диспергируемые растворяются медленно с образованием пены, препарат Деферазирокс не рекомендуется разводить в газированных напитках или молоке.

4.3 Противопоказания

- Гиперчувствительность к деферазироксу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- Клиренс креатинина (КК) <60 мл/мин или концентрация креатинина в сыворотке крови в 2 и более раз выше верхней границы возрастной нормы (ВГН).
- Миелодиспластический синдром высокого риска, другими гемобластозы и негематологические злокачественные новообразования (хелаторная терапия будет малоэффективна вследствие быстрого прогрессирования заболевания).
- Нарушения функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью).
- Беременность.
- Период грудного вскармливания.
- Возраст до 2 лет (опыт применения отсутствует).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью следует использовать препарат у пациентов:

- старше 65 лет;
- с концентрацией креатинина сыворотки крови выше возрастной нормы, особенно при наличии дополнительных факторов риска (одновременное применение препаратов, способных вызывать нарушения функции почек, дегидратация или тяжелые инфекции);
- с нарушениями функции печени;
- при одновременном назначении с антикоагулянтами, а также лекарственными препаратами, обладающими ulcerогенным действием (нестероидными противовоспалительными препаратами, глюкокортикостероидами, бисфосфонатами для приема внутрь);
- со снижением количества тромбоцитов $<50 \times 10^9/\text{л}$ ($50000/\text{мм}^3$).

Терапию препаратом Деферазирокс должен проводить врач, имеющий опыт лечения хронической посттрансфузионной перегрузки железом, только после оценки возможного риска и пользы хелаторной терапии.

При применении неадекватно высокой дозы препарата Деферазирокс у пациентов с низкой степенью перегрузки железом или при незначительном повышении концентрации ферритина в сыворотке крови токсическое действие препарата может возрасти. Рекомендуется ежемесячно определять концентрацию ферритина в сыворотке крови для оценки эффективности терапии. При устойчивом снижении концентрации ферритина в сыворотке крови менее 500 мкг/л (при перегрузке железом, обусловленной гемотрансфузиями) или менее 300 мкг/л (при талассемии) терапию препаратом следует прекратить.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)

При применении препарата как у взрослых, так и у детей, возможно развитие таких серьезных осложнений со стороны пищеварительной системы, как желудочно-кишечное кровотечение, язвенное поражение желудка и двенадцатиперстной кишки. Отмечались редкие случаи кровотечения из органов ЖКТ с летальным исходом, особенно у пациентов

пожилого возраста с тяжелыми гематологическими онкологическими заболеваниями и/или низким количеством тромбоцитов.

У некоторых пациентов отмечалось множественное язвенное поражение органов ЖКТ.

Врачу и пациенту следует сохранять особую настороженность в отношении симптомов язвенного поражения желудка или двенадцатиперстной кишки, а также признаков кровотечения из органов ЖКТ. При подозрении на развитие желудочно-кишечного кровотечения следует провести соответствующие диагностические и лечебные мероприятия. Получены также сообщения о случаях язвенного поражения органов ЖКТ с перфорацией (в том числе с летальным исходом).

Нарушение функции почек

Лечение деферазироксом проводилось только у пациентов с концентрацией креатинина в сыворотке крови в пределах границ возрастной нормы.

В клинических исследованиях примерно у 36% пациентов, получавших лечение препаратом Деферазирокс, отмечалось незначительное непрогрессирующее повышение концентрации креатинина в сыворотке крови, обычно в пределах границ нормы. Данное явление было отмечено как у взрослых, так и у детей с хронической перегрузкой железом в течение первого года терапии препаратом. В исследовании, оценивавшем отдаленное влияние деферазирокса на функцию почек с участием тех же пациентов через 13 лет, подтвержден непрогрессирующий характер данных изменений.

Примерно у одной трети пациентов концентрация креатинина оставалась повышенной, несмотря на уменьшение дозы или прекращение приема препарата. При применении деферазирокса в пострегистрационном периоде отмечены случаи развития острой почечной недостаточности. В некоторых случаях при применении препарата Деферазирокс в пострегистрационном периоде нарушение функции почек приводило к развитию почечной недостаточности, требующей временного или постоянного диализа, в том числе с летальным исходом, однако связь с применением препарата Деферазирокс не установлена.

Следует рассмотреть вопрос о снижении дозы или прерывании лечения препаратом Деферазирокс в случае, если наблюдаются отклонения в уровнях маркеров функции почечных канальцев и/или в соответствии с клиническими показаниями.

У взрослых пациентов суточную дозу препарата Деферазирокс следует уменьшить на 10 мг/кг, если при двух последовательных исследованиях увеличение концентрации креатинина в сыворотке крови составляет более 33% по сравнению со средними показателями до лечения, и расчетный КК достигает показателей меньше нижней границы нормы (НГН, менее 90 мл/мин) при отсутствии связи с иными причинами, кроме применения препарата. У детей дозу препарата следует уменьшить на 10 мг/кг, если расчетный КК достигает показателей меньше НГН (менее 90 мл/мин) и/или при двух последовательных исследованиях концентрация креатинина в сыворотке крови превышает возрастную ВГН.

В случае, если после уменьшения дозы препарата концентрация креатинина в сыворотке крови сохраняется повышенной на >33% от средних показателей до лечения и/или расчетный КК в сыворотке крови достигает показателей меньше НГН, терапию препаратом Деферазирокс следует прервать. Решение о возобновлении лечения препаратом принимают индивидуально, исходя из клинической ситуации.

Учитывая повышенный риск развития осложнений при применении препарата Деферазирокс у пациентов с нарушениями функции почек, или получающих препараты, оказывающие отрицательное влияние на функцию почек, у пациентов данной категории рекомендовано определять концентрацию креатинина в сыворотке крови и/или КК еженедельно в течение первого месяца терапии, а затем ежемесячно. Рекомендуется дважды определить концентрацию креатинина в сыворотке крови перед началом терапии. Далее рекомендуется определять концентрацию креатинина в сыворотке крови, КК (рассчитывается по формуле Кокрофта-Голта или по формуле MDRD у взрослых и по формуле Schwartz у детей) и/или концентрацию цистатина С в сыворотке крови еженедельно после начала терапии или изменения дозы препарата Деферазирокс, а затем ежемесячно.

При применении препарата Деферазирокс следует ежемесячно контролировать уровень протеинурии.

Следует рассмотреть возможность уменьшения дозы препарата или прерывания терапии при выявлении отклонений от нормы показателей канальцевой функции почек и/или по клиническим показаниям:

- протеинурия (показатель следует определять перед началом терапии и далее ежемесячно);
- глюкозурия у пациентов без сахарного диабета, снижение содержания калия в сыворотке крови, фосфатов, магния или солей мочевой кислоты, фосфатурия или аминоацидурия (показатели следует контролировать по необходимости).

В случае если, несмотря на уменьшение дозы или прекращение приема препарата, концентрация креатинина в сыворотке крови остается значительно повышенной и сопровождается стойким нарушением какого-либо другого показателя функции почек (например, протеинурия, синдромом Фанкони), следует направить пациента к нефрологу для проведения консультации и последующего специализированного обследования (например, биопсии почек).

При развитии диареи и/или рвоты на фоне терапии препаратом Деферазирокс следует обеспечить адекватную гидратацию пациента.

При применении деферазирокса в пострегистрационном периоде были описаны случаи развития метаболического ацидоза. В большинстве случаев состояние развивалось у пациентов с нарушением функции почек, дисфункцией проксимальных почечных канальцев (синдром Фанкони) или диареей, а также состояниями, осложнением которых является нарушение кислотно-щелочного баланса. У таких пациентов по клиническим показаниям следует контролировать кислотно-щелочной баланс. При развитии метаболического ацидоза следует рассмотреть возможность отмены терапии препаратом.

Таблица 4. Рекомендации по контролю функции почек

	Концентрация креатинина в плазме крови		Клиренс креатинина
Перед началом терапии	Дважды (2 раза)	и/или	Дважды (2 раза)
Применение противопоказано	Превышение возрастной ВГН > 2 раза	или	< 60 мл/мин
Дальнейший	Ежемесячно	и/или	Ежемесячно

контроль	В связи с повышенным риском развития осложнений у пациентов с ранее диагностированным нарушением функции почек, или пациентов, получающих препараты, оказывающие отрицательное влияние на функцию почек, в первый месяц после начала терапии или после коррекции терапии (в т.ч. смена лекарственной формы)		
	Еженедельно	и/или	Еженедельно
Следует уменьшить суточную дозу деферазирокса на 10 мг/кг в виде диспергируемых таблеток или на 7 мг/кг в виде таблеток, покрытых пленочной оболочкой при выявлении нижеуказанных отклонений показателей функции почек в двух повторных определениях при отсутствии связи с иными причинами, кроме применения препарата:			
Взрослые	> 33 % по сравнению со средними показателями до лечения (без прогрессирования)	и	< НГН (< 90 мл/мин)
Дети	> возрастной ВГН	и/или	< НГН (< 90 мл/мин)
Следует прервать терапию в случае, если после уменьшения дозы:			
Взрослые и дети	Сохраняется > 33 % по сравнению со средними показателями до лечения	и/или	< НГН (90 мл/мин)

Нарушение функции печени

Лечение препаратом Деферазирокс проводилось только у пациентов со значениями активности «печеночных» трансаминаз, превышающими ВГН не более чем в 5 раз.

Рекомендуется проводить предварительный, в первый месяц двукратный, и далее ежемесячный контроль функции печени (активность «печеночных» трансаминаз, концентрация билирубина, активность щелочной фосфатазы). При прогрессировании повышения активности «печеночных» трансаминаз, не связанном с какими-либо другими причинами, терапию препаратом Деферазирокс следует прервать. Непосредственно после определения причины биохимических изменений или после нормализации показателей можно рассмотреть вопрос об осторожном возобновлении терапии препаратом Деферазирокс в более низкой дозе с последующим постепенным ее повышением. При применении препарата Деферазирокс в пострегистрационном периоде отмечены случаи печеночной недостаточности (в том числе с летальным исходом). Хотя в большинстве случаев печеночная недостаточность развивалась у пациентов с сопутствующими заболеваниями (включая цирроз печени), роль препарата Деферазирокс в качестве дополнительного или потенцирующего фактора не может быть исключена. Не рекомендуется применять препарат у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью).

Реакции гиперчувствительности

Получены сообщения о развитии реакций гиперчувствительности к деферазироксу (включая анафилактические реакции и ангионевротический отек). В большинстве случаев реакции гиперчувствительности наблюдались в первые месяцы лечения препаратом. При развитии реакций гиперчувствительности тяжелой степени лечение препаратом следует отменить и провести соответствующие лечебные мероприятия. Не рекомендуется возобновлять терапию препаратом у пациентов данной категории в связи с риском развития анафилактического шока.

Нарушения со стороны кожи

Получены сообщения о тяжелых кожных нежелательных реакциях, которые могут быть жизнеугрожающими или летальными, включая синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), а также лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром). Пациента необходимо обучить распознаванию симптомов и признаков тяжелых кожных лекарственных реакций, а также следует тщательно наблюдать. При подозрении на развитие указанных состояний прием препарата следует прекратить незамедлительно; возобновлять терапию препаратом не следует.

При применении препарата Деферазирокс могут возникать кожные высыпания. Поскольку часто отмечается спонтанное исчезновение кожной сыпи, при легкой и средней степени тяжести данного осложнения лечение препаратом Деферазирокс может быть продолжено без коррекции дозы. При развитии более выраженной сыпи необходимо временно прекратить лечение препаратом. После разрешения сыпи препарат Деферазирокс можно применять повторно, в более низкой дозе с последующим ее повышением.

Зрительные и слуховые нарушения

Поскольку на фоне лечения препаратом Деферазирокс нечасто отмечалось ухудшение слуха и зрения (помутнение хрусталика), рекомендуется определять остроту слуха и проводить офтальмологическое обследование (включая исследование глазного дна) перед началом лечения препаратом Деферазирокс и в ходе дальнейшей терапии с регулярными интервалами в 12 месяцев. В случае развития нарушений слуха или зрения следует рассмотреть вопрос об уменьшении дозы или прекращении лечения препаратом.

Гематологические нарушения

При применении препарата следует регулярно проводить определение гематологических показателей. В случае развития цитопении на фоне применения препарата Деферазирокс лечение следует временно приостановить. После нормализации гематологических показателей терапия препаратом Деферазирокс может быть возобновлена.

Применение препарата Деферазирокс у детей с посттрансфузионной перегрузкой железом в течение 5-ти лет не сопровождалось задержкой роста. В качестве меры предосторожности следует ежегодно контролировать рост, массу тела и степень полового созревания детей, получающих терапию препаратом.

Тяжелая перегрузка железом может приводить к дисфункции сердца. Следует регулярно контролировать функцию сердца у пациентов, длительно получающих терапию препаратом Деферазирокс по поводу тяжелой перегрузки железом.

Рекомендуется ежемесячно контролировать концентрацию ферритина в сыворотке крови с целью оценки реакции пациента на проводимую терапию и во избежание избыточной хелации. Рекомендуется более тщательный мониторинг концентрации ферритина в сыворотке крови, а также функции почек и печени в период проведения терапии высокими дозами препарата и в период, когда уровни ферритина в сыворотке крови близки к целевому диапазону. Возможно снижение дозы препарата во избежание избыточной хелации (см раздел «Способ применения и дозы»).

При одновременном применении деферазирока с гормональными контрацептивами, которые метаболизируются с участием изофермента CYP3A4, возможно снижение эффективности последних.

Вспомогательные вещества

ДЕФЕРАЗИРОКС, 125 мг, таблетки диспергируемые

Данный препарат содержит 0,17 моль (или 3,89 мг) натрия на таблетку. Необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

ДЕФЕРАЗИРОКС, 250 мг, таблетки диспергируемые

Данный препарат содержит 0,34 моль (или 7,77 мг) натрия на таблетку. Необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

ДЕФЕРАЗИРОКС, 500 мг, таблетки диспергируемые

Данный препарат содержит 0,68 моль (или 15,55 мг) натрия на таблетку. Необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Лекарственные средства, способные снижать системную экспозицию деферазирокса

У здоровых добровольцев при однократном применении деферазирокса (диспергируемые таблетки) в дозе 30 мг/мг одновременно с мощным индуктором УГТ, рифампицином (повторный прием по 600 мг в день), отмечалось снижение системной биодоступности деферазирокса на 44%. В связи с этим сопутствующая терапия мощными индукторами УГТ (например, рифампицином, фенитоином, фенобарбиталом, ритонавиром) может привести к снижению эффективности препарата Деферазирокс. Таким образом, необходимо предусмотреть увеличение дозы препарата Деферазирокс при его одновременном применении с мощными индукторами УГТ, основываясь на клиническом ответе на терапию.

Колестирамин значительно снижает биодоступность деферазирокса (вероятно, из-за уменьшения энтерогепатической рециркуляции).

Взаимодействие с мидазоламом и другими лекарственными средствами, метаболизирующимися с участием изофермента CYP3A4

У здоровых добровольцев при применении диспергируемых таблеток деферазирокса одновременно с мидазоламом, субстратом изофермента CYP3A4, отмечалось снижение системной биодоступности последнего на 17%. В клинической практике данный эффект может быть более выраженным. Таким образом, в связи с возможностью снижения эффективности следует с осторожностью применять препарат Деферазирокс с препаратами, метаболизирующимися с участием изофермента CYP3A4 (например, циклоспорином, симвастатином, гормональными контрацептивами, бепридилом, эрготамином).

Взаимодействие с репаглинидом и другими лекарственными средствами, метаболизирующимися с участием изофермента CYP2C8

У здоровых добровольцев при одновременном применении деферазирокса (повторный прием в дозе 30 мг/кг в день) с субстратом изофермента CYP2C8, репаглинидом (однократный прием 0,5 мг), отмечалось увеличение AUC и C_{max} последнего на 131% и 62% соответственно. Поскольку взаимодействие деферазирокса с репаглинидом в дозе выше 0,5 мг не изучено, следует избегать одновременного применения деферазирокса с репаглинидом. При необходимости одновременного применения деферазирокса с репаглинидом следует тщательно контролировать концентрацию глюкозы в крови.

Не следует исключать взаимодействие между деферазироксом и другими субстратами изофермента CYP2C8, например, паклитакселом.

Взаимодействие с теофиллином и другими лекарственными средствами, метаболизирующимися с участием изофермента CYP1A2

У здоровых добровольцев при одновременном применении деферазирокса, диспергируемых таблеток (повторный прием в дозе 30 мг/кг в сутки), с субстратом изофермента CYP1A2 теофиллином (однократный прием по 120 мг), отмечалось увеличение AUC последнего на 84%. При однократном применении Стах теофиллина не менялась, однако при длительном применении возможно увеличение данного показателя. Одновременное применение препарата Деферазирокс с теофиллином является нежелательным, однако если эти препараты применяются одновременно, необходим тщательный контроль концентрации теофиллина в крови с возможным снижением дозы. Не следует исключать возможность взаимодействия деферазирокса с другими субстратами изофермента CYP1A2.

Взаимодействие с бусульфаном

По данным литературных источников, при одновременном применении деферазирокса и бусульфана отмечалось увеличение AUC бусульфана, которое составляло приблизительно от 40% до 150%. Механизм взаимодействия до конца не изучен. При необходимости совместного применения деферазирокса и бусульфана следует соблюдать осторожность и проводить контроль концентрации бусульфана в плазме крови пациента.

Другие взаимодействия

У здоровых добровольцев не наблюдалось взаимодействия деферазирокса с дигоксином. Специальных исследований по одновременному применению деферазирокса и аскорбиновой кислоты не проводилось. Применение аскорбиновой кислоты в дозе до 200 мг/сут одновременно с деферазироксом не сопровождалось нежелательными последствиями.

Специальных исследований по одновременному применению препарата Деферазирокс с алюминий-содержащими антацидными препаратами не проводилось. Хотя деферазирокс обладает более низким сродством к алюминию, чем к железу, препарат Деферазирокс не следует применять одновременно с алюминий-содержащими антацидными препаратами.

Профиль безопасности деферазирокса при его применении в комбинации с другими хелаторами железа (дефероксамин, деферипрон) в клинических исследованиях, в пострегистрационном периоде или по данным опубликованной литературы был сопоставим с таковым при применении в монотерапии.

Поскольку при одновременном применении деферазирокса с антикоагулянтами и лекарственными средствами, обладающими ulcerогенным действием (нестероидными противовоспалительными препаратами, глюкокортикостероидами, бисфосфонатами для приема внутрь), возможно повышение риска развития серьезных нежелательных явлений со стороны ЖКТ (кровотечений, язвенных поражений), необходимо с осторожностью применять препарат Деферазирокс у пациентов, получающих вышеуказанные препараты.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Исследования на животных показали некоторую репродуктивную токсичность при назначении деферазирокса в дозах, превышающих терапевтические (см. раздел 5.3). Потенциальный риск для людей неизвестен. Применение при беременности противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Деферазирокс может снижать эффективность гормональных контрацептивов (см. раздел 4.5). Женщинам с детородным потенциалом рекомендуется использовать дополнительные или альтернативные негормональные методы контрацепции при использовании препарата.

Лактация

В доклинических исследованиях на животных деферазирокс быстро и в значительном количестве проникал в молоко лактирующих животных. Влияния препарата на потомство не отмечалось. Неизвестно, проникает ли деферазирокс в грудное молоко у человека. Женщинам, получающим лечение препаратом Деферазирокс, продолжать грудное вскармливание не рекомендовано.

Фертильность

Деферазирокс не оказывал влияния на фертильность животных (мужских и женских особей), в том числе при назначении его в токсических дозах.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Изучение влияния препарата на способность управлять транспортными средствами и механизмами не проводилось. При появлении такой нечастой нежелательной реакции, как головокружение, пациентам следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами или другими механизмами, требующими быстроты психомоторных реакций.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

У пациентов с хронической посттрансфузионной перегрузкой железом наиболее частые не-желательные реакции (НР), о которых сообщалось при длительной терапии препаратом Деферазирокс у взрослых и детей, включают в себя нарушения со стороны ЖКТ (26%) - главным образом тошнота, рвота, диарея, боль в животе, и дерматологические нарушения (7%) - кожная сыпь. Эти реакции являются дозозависимыми, в основном слабо или умеренно выраженными, имеют транзиторный характер и в большинстве случаев разрешаются самостоятельно даже при продолжении лечения. Незначительное непрогрессирующее увеличение концентрации креатинина в сыворотке крови, в основном в пределах границ нормы, наблюдалось почти у 36% пациентов, было дозозависимым и зачастую разрешалось самостоятельно; возможно уменьшение концентрации креатинина в сыворотке крови при уменьшении дозы препарата.

У пациентов с хронической посттрансфузионной перегрузкой железом в 2% случаев отмечалось повышение активности «печеночных» трансаминаз, не зависящее от дозы препарата. У большинства пациентов повышение активности «печеночных» трансаминаз наблюдалось до начала лечения препаратом. Нечасто (0,3%) наблюдалось повышение активности «печеночных» трансаминаз более чем в 10 раз выше ВГН, позволяющее предположить развитие гепатита.

В клиническом исследовании у пациентов с талассемией и перегрузкой железом, в котором пациенты получали деферазирокс в дозе 10 мг/кг массы тела, наиболее частыми НР были диарея (9,1%), сыпь (9,1%), тошнота (7,3%). Увеличение концентрации креатинина в сыворотке крови и снижение КК отмечалось в 5,5% и 1,8% случаев соответственно. Увеличение активности «печеночных» трансаминаз более чем в 2 раза по

сравнению с исходными показателями и более чем в 5 раз выше ВГН отмечалось у 1,8% пациентов.

Так же как и при лечении другими хелаторами железа, у пациентов, получавших препарат Деферазирокс, нечасто отмечалось нарушение слуха (в виде нарушения восприятия высокочастотных звуков) и помутнение хрусталика (ранняя катаракта).

Резюме нежелательных реакций

Для оценки частоты встречаемости НР использованы следующие критерии (согласно классификации ВОЗ (Всемирной организации здравоохранения)): 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: отдельные сообщения о следующих НР (поскольку информация о данных НР получена методом спонтанных сообщений, точно оценить частоту встречаемости и причинно-следственную связь с препаратом не всегда представляется возможным, для данных реакций указано «частота неизвестна»).

Нарушения со стороны иммунной системы:

частота неизвестна - реакции гиперчувствительности (включая анафилактические реакции и ангионевротический отек).

Психические нарушения:

нечасто - тревога, нарушения сна.

Нарушения со стороны нервной системы:

часто - головная боль;

нечасто - головокружение.

Нарушения со стороны органа зрения:

нечасто - катаракта, макулопатия;

редко - неврит зрительного нерва.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения:

нечасто - глухота.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

нечасто - боль в гортани.

Желудочно-кишечные нарушения:

часто - диарея, запор, рвота, тошнота, боль в животе, вздутие живота, диспепсия;

нечасто - желудочно-кишечное кровотечение, язвенное поражение желудка (в том числе множественное) и двенадцатиперстной кишки, гастрит, острый панкреатит;

редко - эзофагит; частота неизвестна - язвенное поражение органов ЖКТ с перфорацией.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

нечасто - гепатит, холелитиаз;

частота неизвестна - печеночная недостаточность.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

часто - кожная сыпь, кожный зуд;

нечасто - нарушение пигментации;

редко - мультиформная эритема;

частота неизвестна - синдром Стивенса-Джонсона, лейкоцитокластический васкулит, крапивница, алопеция, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

частота неизвестна - острый некроз почечных канальцев, острая почечная недостаточность (в большинстве случаев наблюдалось повышение концентрации

креатинина в сыворотке крови >2 раз выше ВГН, после прекращения терапии препаратом обычно отмечалась нормализация данного показателя), тубулоинтерстициальный нефрит.

Общие нарушения и нарушения в месте введения:

нечасто - повышение температуры тела, отеки, ощущение усталости.

Лабораторные и инструментальные данные:

очень часто - увеличение концентрации креатинина в сыворотке крови;

часто - увеличение активности «печеночных» трансаминаз, протеинурия;

нечасто - тубулопатия (приобретенный синдром Фанкони), глюкозурия.

В исследовании безопасности 173 пациента взрослого и детского возраста с посттрансфузионной перегрузкой железом и миелодиспластическим синдромом получали деферазирокс в течение 24 недель в виде диспергируемых таблеток и в виде таблеток, покрытых плёночной оболочкой. Профиль безопасности деферазирока в обеих лекарственных формах был схожим.

Цитопения

При применении деферазирока отмечались случаи развития цитопении, включая нейтропению, тромбоцитопению и усугубление степени тяжести анемии. В большинстве случаев цитопения наблюдалась у пациентов с исходной недостаточностью функции костного мозга. Причинно-следственная связь между данными НР и применением препарата не выявлена.

Панкреатит

Зарегистрированы случаи острого панкреатита, который развивался как на фоне билиарных нарушений, так и без документально подтвержденных билиарных нарушений. При применении деферазирока в клинической практике были получены отдельные сообщения о развитии печеночной недостаточности (включая случаи с летальным исходом). В большинстве случаев печеночная недостаточность развивалась у пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, включая цирроз печени и полиорганную недостаточность.

Имеются редкие сообщения о развитии желудочно-кишечных кровотечений с летальным исходом на фоне терапии деферазироксом у пожилых пациентов, пациентов с прогрессирующими гемобластомами и/или при снижении количества тромбоцитов.

На фоне терапии препаратом отмечались случаи развития почечной тубулопатии (в большинстве случаев у детей и подростков с β -талассемией и концентрацией ферритина сыворотки крови <1500 мкг/л).

В 5-летнем наблюдательном исследовании у 267 детей от 2 до 6 лет с посттрансфузионной перегрузкой железом, получавших деферазирокс, непредвиденных данных по безопасности, НР и отклонений лабораторных показателей зарегистрировано не было. Увеличение концентрации креатинина в сыворотке крови $>33\%$ выше ВГН по результатам как минимум двух последовательных исследований наблюдалось в 3,1% случаев. Увеличение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) в 5 и более раз выше ВГН наблюдалось в 4,3% случаев. Наиболее часто встречались такие побочные явления как повышение активности АЛТ (21,1%), увеличение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ, 11,9%), рвота (5,4%), кожная сыпь (5%), увеличение концентрации креатинина в крови (3,8%), боль в животе (3,1%) и диарея (1,9%). Влияния на общее развитие и рост детей отмечено не было.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.

Телефон (справочная Росздравнадзора): +7 (499) 578-02-20.

Адрес электронной почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru; npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://roszdravnadzor.gov.ru>

4.9 Передозировка

Симптомы

Отмечены случаи передозировки деферазироксом (прием в течение нескольких недель в дозе, в 2-3 раза превышающей рекомендуемую). В одном из случаев передозировка привела к развитию субклинического гепатита. При прекращении терапии препаратом проявления гепатита купировались без развития осложнений в отдаленном периоде. При однократном приеме 80 мг/кг массы тела у пациентов с β -талассемией с перегрузкой железом отмечена хорошая переносимость с развитием слабовыраженной тошноты и диареи. Здоровые добровольцы хорошо переносили однократный прием в дозе до 40 мг/кг.

При передозировке возможно развитие следующих симптомов: тошнота, рвота, головная боль, диарея. Отмечены случаи нарушения функции почек и печени, в том числе случаи повышении уровня печеночных ферментов и креатинина с их последующим восстановлением после отмены терапии. Ошибочно назначенный однократный прием препарата в дозе 90 мг/кг привел к развитию синдрома Фанкони с последующим разрешением после отмены терапии.

Лечение

Индукирование рвоты или промывание желудка; симптоматическая терапия.

Специфического антидота для деферазирока не существует.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакологическая группа: комплексобразующее средство.

Код АТХ: V03AC03

Механизм действия

Деферазирокс является комплексобразующим тройным лигандом для приема внутрь, обладающим высоким сродством к железу (III) и связывающим его в соотношении 2:1. Препарат усиливает экскрецию железа, преимущественно через кишечник. Деферазирокс обладает низким сродством к цинку и меди и не вызывает стойкого снижения содержания этих металлов в сыворотке крови.

Фармакодинамические эффекты

В исследовании обмена железа у взрослых пациентов с β -талассемией с посттрансфузионной перегрузкой железом (Fe) при применении деферазирокса в суточных дозах 10 мг/кг, 20 мг/кг и 40 мг/кг (в виде диспергируемых таблеток) средняя эффективная экскреция железа составляла в среднем 0,119 мг Fe/кг, 0,329 мг Fe/кг и 0,445 мг Fe/кг массы тела в сутки соответственно.

Применение деферазирокса было изучено у взрослых пациентов и детей >2 лет с хронической посттрансфузионной перегрузкой железом. Основные заболевания, требующие регулярных гемотрансфузий, включали: β -талассемию, серповидно-клеточную анемию и другие врожденные и приобретенные анемии (миелодиспластические синдромы, врожденная гипопластическая анемия Даймонда-Блэкфана, приобретенная апластическая анемия и другие редкие формы анемий).

Ежедневное применение деферазирокса в дозах 20 мг/кг и 30 мг/кг в виде диспергируемых таблеток в течение одного года у взрослых и детей с β -талассемией на фоне продолжающихся гемотрансфузий приводило к уменьшению запасов общего железа в организме; СЖП снижалось в среднем соответственно почти на 0,4 мг Fe/г и 8,9 мг Fe/г сухого вещества печени, концентрация ферритина в сыворотке крови уменьшалась в среднем почти на 36 мкг/л и 926 мкг/л соответственно.

При применении препарата в тех же дозах соотношение экскреции железа к поступлению железа в организм составляло 1,02 (что является показателем нормального баланса железа) и 1,67 (что соответствует повышенному выведению железа из организма). Подобный терапевтический ответ наблюдался при применении деферазирокса у пациентов с перегрузкой железом и при других типах анемий. Применение деферазирокса в суточной дозе 10 мг/кг в виде диспергируемых таблеток в течение одного года позволяло поддерживать в норме СЖП, концентрацию ферритина в сыворотке крови и способствовало достижению баланса железа (равновесия между поступлением и выведением железа) у пациентов, редко получающих гемотрансфузии или обменные переливания крови. Поскольку концентрация ферритина в сыворотке крови, определяемая ежемесячно, отражала изменения СЖП, динамика концентрации ферритина в сыворотке крови может являться критерием для оценки эффективности терапии.

У пациентов с перегрузкой железом и поражением миокарда ($T2^* < 20$ мс) лечение деферазироксом привело к уменьшению содержания железа в миокарде и прогрессивному улучшению значений $T2^*$ на протяжении трех лет наблюдения. У пациентов с перегрузкой железом без поражения миокарда применение деферазирокса предотвращало накопление железа в сердце (значение $T2^*$ сохранялось на уровне более 20 мс) в течение более года наблюдения, несмотря на продолжающуюся трансфузионную терапию.

У пациентов с талассемией и хронической нетрансфузионной перегрузкой железом терапия препаратом Деферазирокс в дозе 10 мг/кг массы тела в течение 1 года ведет к уменьшению СЖП от исходного в среднем на 3,8 мг Fe/г сухого вещества печени, в то время как у пациентов, получающих плацебо, СЖП увеличивается на 0,38 мг Fe/г сухого вещества печени. В дополнение, терапия деферазироксом в дозе 10 мг/кг массы тела в течение 1 года ведет к снижению концентрации ферритина сыворотки на 222 мкг/л от исходных значений, а у пациентов, получающих плацебо, концентрация ферритина сыворотки крови увеличивается на 114,5 мкг/л.

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Деферазирокс хорошо всасывается после приема внутрь в виде диспергируемых таблеток, среднее время достижения максимальной концентрации в плазме крови ($t_{\max}$) составляет около 1,5-4 ч. Абсолютная биодоступность - площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) деферазирока при приеме внутрь составляет около 70% по сравнению с внутривенным введением.

При приеме во время еды биодоступность деферазирока увеличивается в различной степени, поэтому препарат Деферазирокс необходимо принимать на голодный желудок не позднее, чем за 30 минут до приема пищи, желательно в одно и то же время суток.

AUC увеличивалась приблизительно в 2 раза при приеме во время завтрака с пищей с высоким содержанием жиров и почти на 50% при приеме во время стандартного завтрака. AUC деферазирока умеренно (приблизительно 13%-25%) увеличивалась при приеме за 30 мин до приема пищи с нормальным или высоким содержанием жиров.

Общая экспозиция (по AUC) деферазирока при приеме в виде суспензии с апельсиновым или яблочным соком была эквивалентной экспозиции препарата при применении в виде водной суспензии (относительные значения AUC 103% и 90%, соответственно).

В равновесном состоянии $C_{\max}$ и AUC_{0-24 ч} деферазирока повышаются почти линейно с дозой. Деферазирокс накапливается в организме, фактор накопления - 1,3-2,3.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, являются лекарственной формой деферазирока с большей биодоступностью по сравнению с деферазироксом в лекарственной форме диспергируемые таблетки. Деферазирокс в таблетках, покрытых пленочной оболочкой, в дозировке 360 мг эквивалентен 500 мг деферазирока в диспергируемых таблетках (в отношении AUC, определяемой натошак).

Распределение

Деферазирокс в высокой степени связывается с белками плазмы крови (99%), почти исключительно с альбумином; имеет небольшой кажущийся объем распределения - приблизительно 14 л у взрослых.

Биотрансформация

Главным путем метаболизма деферазирока является глюкуронирование с последующей экскрецией с желчью. Деферазирокс подвергается энтерогепатической рециркуляции. Происходит деконъюгация глюкуронатов в кишечнике и последующая их реабсорбция. У здоровых добровольцев, получавших колестирамин после однократного приема деферазирока, AUC деферазирока снижалась на 45%.

Деферазирокс подвергается глюкуронированию главным образом с помощью UGT1A1 (УГТ семейства 1, полипептид A1) и в меньшей степени - UGT1A3 (УГТ семейства 1, полипептид A3).

Окислительный метаболизм деферазирока, опосредуемый изоферментами цитохрома P₄₅₀, выражен в небольшой степени (около 8%).

In vitro не наблюдалось ингибирования метаболизма деферазирока гидроксикарбамидом.

Элиминация

Деферазирокс и его метаболиты выводятся преимущественно через кишечник (84% дозы). Почечная экскреция деферазирока и его метаболитов минимальна (8% дозы). Средний период полувыведения ($T_{1/2}$) варьирует от 8 до 16 ч.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Общая биодоступность деферазирокса у подростков (от 12 до 17 лет) и детей (от 2 до 12 лет) после однократного и многократного приемов была ниже, чем у взрослых пациентов. У детей младше 6 лет биодоступность ниже на 50%, чем у взрослых, однако это не имеет клинического значения, поскольку режим дозирования препарата устанавливают индивидуально.

Фармакокинетика деферазирокса у пациентов в возрасте >65 лет не изучена.

У пациентов с нарушениями функции почек фармакокинетика деферазирокса не изучена. Средняя AUC деферазирокса у пациентов с нарушениями функции печени класса А и В по классификации Чайлд-Пью была выше, чем у пациентов с нормальной функцией печени на 16% и 76% соответственно. Средняя C_{max} у пациентов с нарушениями функции печени легкой и средней степени тяжести превышала на 22% значение данного показателя у пациентов с нормальной функцией печени. Повышение активности «печеночных» трансаминаз до 5 раз по сравнению с ВГН не оказывает влияния на фармакокинетику деферазирокса.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Просолв (PROSOLV®EASYtab SP): [целлюлоза микрокристаллическая, кремния диоксид коллоидный, натрия крахмал гликолят, натрия стеарилфумарат];

Кросповидон;

Кроскармеллоза натрия;

Коповидон;

Кремния диоксид коллоидный;

Натрия лаурилсульфат;

Натрия стеарилфумарат.

6.2 Несовместимость

Не рекомендуется растворение препарата в газированных напитках из-за вспенивания и в молоке из-за медленного растворения.

6.3 Срок годности

3 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 7, 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку, состоящую из фольги трехслойной с полиамидной/ алюминевой/ поливинилхлоридной ламинацией (ПВХ/Ал/ОПА) и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 1, 2, 3, 4, 6, 8 или 12 контурных ячейковых упаковок помещают в пачку картонную вместе с инструкцией по применению (листком-вкладышем).

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «Изварино Фарма» (ООО ««Изварино Фарма»»)

Адрес: 108817, г. Москва, км Внуковское шоссе 5-й (п. Внуковское), двлд. 1, стр. 1.

Телефон: +7 (495) 232-56-55;

Факс: +7 (495) 232-56-54.

Адрес электронной почты: info@izvarino-pharma.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «Изварино Фарма» (ООО ««Изварино Фарма»»)

Адрес: 108817, г. Москва, км Внуковское шоссе 5-й (п. Внуковское), двлд. 1, стр. 1.

Телефон: +7 (495) 232-56-55;

Факс: +7 (495) 232-56-54.

Адрес электронной почты: info@izvarino-pharma.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата (ОХЛП) Деферазирокс доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>