

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 сообщить о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Доцефрез, 250 мг, таблетки диспергируемые.

Доцефрез, 500 мг, таблетки диспергируемые.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: деферазирокс.

Доцефрез, 250 мг, таблетки диспергируемые

Каждая таблетка содержит 250 мг деферазирока.

Вспомогательные вещества, наличие которых необходимо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза, натрий – 0,34 мг (см. разделы 4.3, 4.4).

Доцефрез, 500 мг, таблетки диспергируемые

Каждая таблетка содержит 500 мг деферазирока.

Вспомогательные вещества, наличие которых необходимо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза, натрий – 0,68 мг (см. разделы 4.3, 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки диспергируемые.

Доцефрез, 250 мг, таблетки диспергируемые

Круглые плоскоцилиндрические таблетки белого или белого с желтоватым оттенком цвета с фаской. Допускается незначительная шероховатость поверхности таблетки.

Доцефрез, 500 мг, таблетки диспергируемые

Круглые плоскоцилиндрические таблетки белого или белого с желтоватым оттенком цвета с фаской. Допускается незначительная шероховатость поверхности таблетки.

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

Препарат Доцефрез показан для профилактики и лечения:

- хронической посттрансфузионной перегрузки железом у взрослых и детей в возрасте 2 лет и старше,
- хронической нетрансфузионной перегрузки железом у пациентов с талассемией в возрасте 10 лет и старше.

4.2. Режим дозирования и способ применения

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.

Режим дозирования

Хроническая посттрансфузионная перегрузка железом

Терапию препаратом Доцефрез рекомендуется начинать после трансфузии приблизительно 20 единиц (около 100 мл/кг) эритроцитной массы и более, или при наличии клинических данных, свидетельствующих о развитии хронической перегрузки железом (например, при концентрации ферритина в плазме крови более 1000 мкг/л).

Дозу (в мг/кг) следует рассчитывать и округлять максимально до дозировки целой таблетки (250 мг, 500 мг).

Начальная доза

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

Для пациентов, получающих трансфузии эритроцитной массы в объеме более 14 мл/кг/месяц (приблизительно более 4 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 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 Доцефрез 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 деферазироксом можно начинать с 20 мг/кг в сутки).

Для пациентов, получающих терапию деферазироксом в лекарственной форме таблетки,

покрытые пленочной оболочкой, при переводе на прием препарата Доцефрез 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 таблетки диспергируемые, при переводе на прием деферазирокса в виде таблеток, покрытых пленочной оболочкой, дозу необходимо снизить на 30 % и округлить до дозировки целой таблетки, покрытой пленочной оболочкой.

Рекомендованные дозы деферазирокса в зависимости от лекарственной формы у пациентов с посттрансфузионной перегрузкой железом представлены в таблице 1. 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 представлена в таблице 3.

Подбор дозы

Рекомендуется ежемесячно контролировать концентрацию ферритина в плазме крови и при необходимости проводить коррекцию дозы препарата Доцефрез каждые 3-6 месяцев, исходя из изменения концентрации ферритина в плазме 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 в плазме крови 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. При недостаточном контроле гемосидероза при применении препарата Доцефрез 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 в плазме 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 в плазме 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 плазме крови в этом целевом диапазоне и для минимизации риска избыточной хелации (см. раздел 4.4).

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

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

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

	Доцефрез таблетки диспер- гируемые	Деферазирокс, таблетки, покры- тые пленочной оболочкой	Объем трансфу- зии	Концентрация ферритина в плазме крови
Стартовая доза	20 мг/кг в сутки	14 мг/кг в сутки	После трансфу- зии 20 единиц эритроцитной массы (около 100 мл/кг)	>1000 мкг/л
Альтернативная стартовая доза	30 мг/кг в сутки	21 мг/кг в сутки	>14 мл/кг эритро- цитной массы в месяц (около >4 единиц в ме- сяц для взрос- лых)	
	10 мг/кг в сутки	7 мг/кг в сутки	<7 мл/кг эритро- цитной массы в месяц (около <2 единиц в месяц для взрослых)	
Доза для паци- ентов с хоро- шим клиниче- ским эффектом дефероксамина	Половина от ве- личины дозы де- фероксамина	Одна треть от величины дозы дефероксамина		
Частота выполнения контрольных анализов крови			ежемесячно	
Целевой диапазон концентрации ферритина в плазме крови			500-1000 мкг/л	

<i>Коррекция дозы</i>				
«Шаг» для коррекции каждые 3-6 месяцев	<i>Увеличение дозы</i>			
	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
	<i>Уменьшение дозы</i>			
	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
Максимальная доза	40 мг/кг в сутки	28 мг/кг в сутки		500-1000 мкг/л
Прерывание терапии				<500 мкг/л

Хроническая нетрансфузионная перегрузка железом у пациентов с талассемией

Хелаторная терапия препаратом Доцефрез 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 плазме 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 пленочной оболочкой, являются лекарственной формой деферазинокса с большей биодоступностью по сравнению с деферазиноксом в лекарственной форме таблетки диспергируемые.

Для пациентов, получающих терапию деферазиноксом в лекарственной форме таблетки, покрытые пленочной оболочкой, при переводе на прием деферазинокса в виде диспергируемых таблеток дозу необходимо увеличить на 40 % и округлить до дозировки целой диспергируемой таблетки.

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

Начальная доза

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

Подбор дозы

Рекомендуется ежемесячно контролировать концентрацию ферритина в плазме крови с целью оценки реакции пациента на проводимую терапию и для минимизации риска избыточной хелации (см. раздел 4.4). 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 в плазме крови >2000 мкг/л и при хорошей переносимости терапии. Применение препарата 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 в плазме крови ≤ 2000 мкг/л без определения СЖП доза препарата Доцефрез не должна превышать 10 мг/кг массы тела.

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

Прекращение лечения

Терапия препаратом Доцефрез 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

	Доцефрез таблетки диспергируемые	СЖП		Концентрация ферритина в плазме крови
Стартовая доза	10 мг/кг в сутки	≥ 5 мг Fe/г сухого вещества печени	или	> 800 мкг/л
«Шаг» для коррекции каждые 3-6 месяцев	Коррекция дозы			
	Увеличение дозы			
	5-10 мг/кг в сутки	≥ 7 мг Fe/г сухого вещества печени	или	> 2000 мкг/л
	Уменьшение дозы			
	5-10 мг/кг в сутки	< 7 мг Fe/г сухого вещества печени	или	≤ 2000 мкг/л
Максимальная доза	20 мг/кг в сутки			
	10 мг/кг в сутки	Не определено	и	≤ 2000 мкг/л

Прерывание терапии		<3 мг Fe/г су- хого вещества печени	или	<300 мкг/л
Возобновление терапии		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 деферазирокса в виде лекарственной формы таблетки диспергируемые	Суточная доза деферазирокса 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 пожилого возраста

Для пациентов данной категории не требуется коррекции режима дозирования. Поскольку у пациентов в возрасте 65 лет и старше 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.

Пациенты с нарушением функции почек

Необходимо с осторожностью применять препарат Доцефрез у пациентов с концентрацией креатинина в плазме крови выше возрастной нормы, особенно при наличии дополнительных факторов риска, таких как: одновременное применение препаратов, способных вызывать нарушения функции почек, пациенты с дегидратацией или тяжелыми инфекциями. Применение препарата противопоказано у пациентов с расчетным клиренсом креатинина (КК) ниже 60 мл/мин (см. разделы 4.3 и 4.4).

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

Пациенты с нарушением функции печени

Применение дефэразирокса у пациентов с нарушением функции печени было изучено в клинических исследованиях. У пациентов с нарушением 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 нарушением 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.

Дети

Для детей и подростков в возрасте от 2 до 17 лет коррекции режима дозирования не требуется.

Если режим дозирования для детей в зависимости от веса тела требует использования меньших дозировок, возможно использовать препараты дефэразирокса в лекарственной форме таблетки диспергируемые в дозировке 125 мг.

Рекомендуется ежемесячно контролировать концентрацию ферритина в плазме крови с целью оценки реакции пациента на проводимую терапию и для минимизации риска избыточной хелации (см. раздел 4.4). При расчете дозы для пациентов этой категории следует учитывать изменение массы тела с течением времени.

Безопасность и эффективность у детей в возрасте до 2 лет не установлены.

Способ применения

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

Таблетки диспергируемые нельзя жевать или проглатывать целиком. Из диспергируемых таблеток готовят суспензию.

Инструкция по приготовлению суспензии из таблеток диспергируемых приведена в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующему веществу и любому другому компоненту препарата, перечисленному в разделе 6.1.
- Клиренс креатинина <60 мл/мин или концентрация креатинина в плазме крови в 2 и более раз выше верхней границы возрастной нормы.
- Пациенты с миелодиспластическим синдромом высокого риска или другими гемобластозами и негематологическими злокачественными новообразованиями, у

которых хелаторная терапия малоэффективна вследствие быстрого прогрессирования заболевания.

- Нарушения функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью).
- Редкие наследственные нарушения, связанные с непереносимостью галактозы, тяжелым дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.
- Беременность и период грудного вскармливания.
- Детский возраст до 2 лет. Опыт применения препарата Доцефрез у детей младше 2 лет отсутствует.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Терапию препаратом Доцефрез 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 Доцефрез у пациентов с низкой степенью перегрузки железом или при незначительном повышении концентрации ферритина в плазме крови токсическое действие препарата может возрастать.

Рекомендуется ежемесячно определять концентрацию ферритина в плазме крови для оценки эффективности терапии. При устойчивом снижении концентрации ферритина в плазме крови менее 500 мкг/л (при перегрузке железом, обусловленной гемотрансфузиями) или менее 300 мкг/л (при талассемии) терапию препаратом следует прекратить.

Нарушение функции почек

Лечение деферазироксом проводилось только у пациентов с концентрацией креатинина в плазме крови в пределах границ возрастной нормы. Примерно у 36 % пациентов, получавших лечение деферазироксом, отмечалось незначительное непрогрессирующее повышение концентрации креатинина в плазме 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, 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 отмечены случаи развития острой почечной недостаточности. В некоторых случаях при применении деферазирокса нарушение функции почек приводило к развитию почечной недостаточности, требующей временного или постоянного диализа, в том числе с летальным исходом, однако связь с применением деферазирокса не установлена.

Тем не менее следует рассмотреть вопрос о снижении дозы или прерывании лечения препаратом Доцефрез в случае, если наблюдаются отклонения в уровнях маркеров функции почечных канальцев и/или в соответствии с клиническими показаниями.

У взрослых пациентов суточную дозу препарата Доцефрез следует уменьшить на 10 мг/кг, если при двух последовательных исследованиях увеличение концентрации креатинина в плазме крови составляет более 33 % по сравнению со средними показателями до лечения, и расчетный показатель клиренса креатинина 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 креатинина в плазме крови превышает возрастную верхнюю границу нормы (ВГН).

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

Учитывая повышенный риск развития осложнений при применении деферирикса у пациентов с нарушениями функции почек, или получающих препараты, оказывающие отрицательное влияние на функцию почек, у пациентов данной категории рекомендовано определять концентрацию креатинина в плазме крови и/или КК еженедельно в течение первого месяца терапии, а затем ежемесячно. Рекомендуется дважды определить концентрацию креатинина в плазме крови перед началом терапии. Далее рекомендуется определять концентрацию креатинина в плазме 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 плазме крови еженедельно после начала терапии или изменения дозы препарата, а затем ежемесячно. При применении деферирикса 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 плазме крови, фосфатов, магния или солей мочевой кислоты, фосфатурия или аминокислотурия (показатели следует контролировать по необходимости).

В случае если, несмотря на уменьшение дозы или прекращение приема препарата, концентрация креатинина в плазме крови остается значительно повышенной и сопровождается стойким нарушением какого-либо другого показателя функции почек (например, протеинурией, 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 Доцефрез следует обеспечить адекватную гидратацию пациента.

При применении деферазирокса в пострегистрационном периоде 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 при терапии препаратом Доцефрез

	Концентрация креатинина в плазме крови		КК
Перед началом терапии	2 раза	и/или	2 раза
Применение противопоказано	Превышение возрастной ВГН >2 раза	или	<60 мл/мин
Дальнейший контроль	Ежемесячно	и/или	Ежемесячно
	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) контроль следует продолжить:		
	Еженедельно	и/или	Еженедельно
Следует уменьшить суточную дозу деферазирокса на 10 мг/кг в виде диспергируемых таблеток 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 >10 лет	> возрастной ВГН	и/или	<НГН (<90 мл/мин)
Следует прервать терапию в случае, если после уменьшения дозы:			
Взрослые и дети >10 лет	Сохраняется >33 % по сравнению со средними показателями до лечения	и/или	<НГН (<90 мл/мин)

Нарушение функции печени

Лечение деферазироксом проводилось только у пациентов со значениями активности «печеночных» трансаминаз, превышающими верхнюю границу нормы 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 следует прервать. Непосредственно после определения причины биохимических изменений или после нормализации показателей можно рассмотреть вопрос об осторожном возобновлении терапии препаратом в более низкой дозе с последующим постепенным ее повышением. При применении деферазирока 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 деферазирока в качестве дополнительного или потенцирующего фактора не может быть исключена. Не рекомендуется применять препарат у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс C по классификации Чайлд-Пью).

Влияние на сердце

Тяжелая перегрузка железом может приводить к дисфункции миокарда (см. раздел 5.1). Следует регулярно контролировать функцию сердца у пациентов, длительно получающих терапию препаратом Доцефрез по поводу тяжелой перегрузки железом.

Рекомендуется ежемесячно контролировать концентрацию ферритина в плазме крови с целью оценки реакции пациента на проводимую терапию во избежание избыточной хелации. Рекомендуется более тщательный мониторинг концентрации ферритина в плазме крови, а также функции почек и печени в период проведения терапии высокими дозами препарата и в период, когда уровни ферритина в плазме крови близки к целевому диапазону. Возможно снижение дозы препарата во избежание избыточной хелации (см. раздел 4.2).

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

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 желудочно-кишечного тракта (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).

Гематологические нарушения

При применении препарата следует регулярно проводить определение гематологических показателей. В случае развития цитопении на фоне применения препарата Доцефрез (см. раздел 4.8) лечение препаратом следует временно приостановить. После нормализации гематологических показателей терапия препаратом может быть возобновлена.

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

Зрительные и слуховые нарушения

Поскольку на фоне лечения деферазироксом нечасто отмечалось ухудшение слуха и зрения (помутнение хрусталика), рекомендуется определять остроту слуха и проводить офтальмологическое обследование (включая исследование глазного дна) перед началом лечения препаратом Доцефрез 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.

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 Доцефрез у пациентов данной категории в связи с риском развития анафилактического шока.

Нарушения со стороны кожи

Получены сообщения о тяжелых кожных нежелательных реакциях на фоне лечения деферазироксом, которые могут быть жизнеугрожающими или летальными, включая синдром

Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), а также лекарственную 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 Доцефрез следует прекратить незамедлительно; возобновлять терапию препаратом не следует.

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

Вспомогательные вещества

Доцефрез, 250 мг, таблетки диспергируемые

Данный препарат содержит 0,0000148 моль (или 0,34 мг) натрия на таблетку. Необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

Препарат содержит 271,8 мг лактозы моногидрата (258,2 мг лактозы).

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

Доцефрез, 500 мг, таблетки диспергируемые

Данный препарат содержит 0,0000296 моль (или 0,68 мг) натрия на таблетку. Необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

Препарат содержит 543,6 мг лактозы моногидрата (516,4 мг лактозы).

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Лекарственные средства, способные снизить системную экспозицию деферинокса

У здоровых добровольцев при однократном применении деферинокса в дозе 30 мг/кг одновременно с мощным индуктором уридиндифосфат-глюкуронилтрансферазы (УГТ) рифампицином (повторный прием по 600 мг в день) отмечалось снижение системной биодоступности деферинокса на 44 %. В связи с этим сопутствующая терапия мощными индук-

торами УГТ, например, рифампицином, фенитоином, фенobarбиталом, ритонавиром, может привести к снижению эффективности препарата Доцефрез. Таким образом, необходимо предусмотреть увеличение дозы препарата Доцефрез 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 последнего.

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

У здоровых добровольцев при применении 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, следует с осторожностью принимать Доцефрез с препаратами, метаболизирующимися с участием изофермента CYP3A4 (например, циклоспорином, симvastатином, гормональными контрацептивами, бепридилем, эрготамином) в связи с возможностью снижения эффективности последних.

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 (повторный прием в дозе 30 мг/кг в сутки) с субстратом изофермента CYP1A2 теофиллином (однократный прием 120 мг) отмечалось увеличение AUC последнего на 84 %. При однократном приеме C_{max} теофиллина не менялась, однако при длительном применении возможно увеличение данного показателя. Одновременное применение деферазирокса 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 Доцефреза 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 деферазирокса с алюминийсодержащими антацидными препаратами не проводилось. Хотя деферазирокс обладает более низким сродством к алюминию, чем к железу, препарат Доцефрез не следует принимать одновременно с алюминийсодержащими антацидными препаратами.

Профиль безопасности деферазирокса при применении в комбинации с другими хелаторами железа (дефероксамин, деферипрон), согласно опубликованным данным, сопоставим с таковым при применении в монотерапии.

Поскольку при одновременном применении деферазирокса с антикоагулянтами и лекарственными средствами, обладающими ulcerогенным действием (нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикостероиды (ГКС), бисфосфонаты для приема внутрь), возможно повышение риска развития серьезных нежелательных явлений со стороны ЖКТ (кровотечений, язвенных поражений), необходимо с осторожностью применять препарат Доцефрез у пациентов, получающих вышеуказанные препараты.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Фертильность

В исследованиях на животных влияния деферазирокса на фертильность не обнаружено.

Беременность

Данные о применении деферазирокса у беременных женщин отсутствуют или ограничены. В исследованиях на животных обнаружена некоторая репродуктивная токсичность деферазирокса в дозах, токсичных для материнского организма. В качестве предупредительной меры предпочтительно не применять препарат Доцефрез во время беременности, если только клиническое состояние женщины не требует терапии деферазироксом.

Лактация

Фармакодинамические данные, полученные на животных, свидетельствуют о быстром проникновении деферазирокса в значительных количествах в грудное молоко. Сведения о проникновении деферазирокса в грудное молоко человека отсутствуют. В период лечения препаратом Доцефрез грудное вскармливание следует прекратить.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Изучение влияния деферазирокса на способность управлять транспортными средствами и механизмами не проводилось. При появлении такого нечастого побочного явления как головокружение пациентам следует соблюдать осторожность при выполнении указанных видов деятельности.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

У пациентов с хронической посттрансфузионной перегрузкой железом наиболее частые нежелательные реакции (НР), о которых сообщалось при длительной терапии деферазироксом у взрослых и детей, включают в себя нарушения со стороны ЖКТ, 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 плазме крови, в основном в пределах границ нормы, наблюдалось почти у 36 % пациентов, было дозозависимым и зачастую разрешалось самостоятельно; возможно уменьшение концентрации креатинина в плазме 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 плазме 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 деферазирокс, нечасто отмечалось нарушение слуха (в виде нарушения восприятия высокочастотных звуков) и помутнение хрусталика (ранняя катаракта).

Резюме нежелательных реакций

Для оценки частоты встречаемости НР деферазирокса использованы следующие критерии (согласно Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)): очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна: отдельные сообщения о НР (поскольку информация о данных нежелательных реакций получена методом спонтанных сообщений, точно определить 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 – ранняя катаракта, макулопатия; редко – неврит зрительного нерва.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта: 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 – многоформная эритема, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром); 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 плазме крови в 2 и более раза выше ВГН, после прекращения терапии препаратом обычно отмечалась нормализация данного показателя); тубулоинтерстициальный нефрит.

Лабораторные и инструментальные данные: очень часто – увеличение концентрации креатинина в плазме крови; часто – увеличение активности «печеночных» трансаминаз, протеинурия; нечасто – тубулопатия (приобретенный синдром Фанкони), глюкозурия.

Общие нарушения и реакции в месте введения: нечасто – повышение температуры тела, отеки, ощущение усталости.

Описание отдельных нежелательных реакций

Цитопения

При применении деферазирокса 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 явлениями и применением деферазирокса не выявлена.

Панкреатит

Зарегистрированы случаи острого панкреатита, который развивался как на фоне билиарных нарушений, так и без документально подтвержденных билиарных нарушений.

Печеночная недостаточность

При применении деферазирокса 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.

Желудочно-кишечные нарушения

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.

Почечная недостаточность

На фоне терапии препаратом отмечались случаи развития почечной тубулопатии (в большинстве случаев у детей и подростков с β -талассемией и концентрацией ферритина в плазме крови <1500 мкг/л). В пятилетнем наблюдательном исследовании у 267 детей от 2 до 6 лет с посттрансфузионной перегрузкой железом, получавших деферазирокс, непредви-

денных данных по безопасности и отклонений лабораторных показателей зарегистрировано не было. Увеличение концентрации креатинина в плазме 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 (5,0 %), 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 лекарственного 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

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.

Тел.: +7 800 550 99 03.

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <http://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 деферазироксом 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 острых симптомов: тошнота, рвота, головная боль, диарея. Отмечены случаи нарушения функции почек и печени, в том числе случаи повыше-

нии 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

Индукция рвоты или промывание желудка; симптоматическая терапия. Специфического антидота для деферазирокса не существует.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: другие лечебные средства; железосвязывающие средства.

Код АТХ: V03AC03.

Механизм действия

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

Клиническая эффективность и безопасность

Применение деферазирокса было изучено у взрослых пациентов и детей в возрасте 2 лет и старше 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 плазме 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 плазме 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 плазме крови, определяемая ежемесячно, отражала изменения СЖП, динамика концентрации ферритина в плазме 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 в дозе 10 мг/кг массы тела в течение 1 года ведет к уменьшению СЖП от исходного в среднем на 3,80 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. Также терапия деферазироксом в дозе 10 мг/кг массы тела в течение 1 года ведет к снижению концентрации ферритина в плазме крови на 222,0 мкг/л от исходных значений, а у пациентов, получающих плацебо, концентрация ферритина в плазме 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) деферазирокса при приеме внутрь составляет около 70 % по сравнению с внутривенным введением.

При приеме во время еды биодоступность деферазирокса увеличивается в различной степени, поэтому препарат 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 деферазирокса умеренно (приблизительно на 13-25 %) увеличивалась при приеме за 30 мин до приема пищи с нормальным или высоким содержанием жиров.

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

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, являются лекарственной формой деферазирокса с большей биодоступностью по сравнению с деферазироксом в лекарственной форме таблетки диспергируемые. Деферазирокс в таблетках, покрытых пленочной оболочкой, в дозировке 360 мг эквивалентен 500 мг деферазирокса в диспергируемых таблетках в отношении площади под кривой «концентрация-время» (AUC), определяемой натошак. C_{max} увеличивалась на 30 %, однако клинически значимых эффектов выявлено не было.

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 деферазирокса 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 деферазирокса, AUC деферазирокса снижалась на 45 %.

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

Окислительный метаболизм деферазирокса, опосредуемый изоферментами цитохрома P450, выражен в небольшой степени (около 8 %). *In vitro* не наблюдалось ингибирования метаболизма деферазирокса 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.

Линейность (нелинейность)

В равновесном состоянии максимальная концентрация ($C_{\max}$) и $AUC_{0-24\text{ ч}}$ деферазирока повышаются почти линейно с дозой. При многократном введении экспозиция увеличивается с коэффициентом кумуляции 1,3-2,3.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушениями функции почек фармакокинетика деферазирока не изучена.

Пациенты с нарушением функции печени

Средняя AUC деферазирока 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 верхней границей нормы (ВГН) не оказывает влияния на фармакокинетику деферазирока.

Лица пожилого возраста (65 лет и старше)

Фармакокинетика деферазирока у пациентов в возрасте 65 лет и старше лет не изучена.

Дети

Общая биодоступность деферазирока у детей (от 2 до 12 лет) и подростков (от 12 до 17 лет) после однократного и многократного приемов была ниже, чем у взрослых пациентов.

5.3. Данные доклинической безопасности

В доклинических данных, полученных по результатам стандартных исследований фармакологической безопасности, токсичности при многократном введении, генотоксичности, канцерогенного потенциала и репродуктивной и онтогенетической токсичности, особый вред для человека не выявлен.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Кросповидон (полипласдон XL (PPXL), тип А),

лактозы моногидрат (сахар молочный) (Pharmatose 200 M, Lactochem),

лактозы моногидрат (сахар молочный) (SuperTab 11SD),

целлюлоза микрокристаллическая (тип 102),

повидон (Пласдон К-29/32),
магния стеарат,
натрия лаурилсульфат,
кремния диоксид коллоидный безводный.

6.2. Несовместимость

Данных нет.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Таблетки диспергируемые 250 мг, 500 мг.

По 6 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной или пленки комбинированной ПВХ/ПЭ/ПВДХ и фольги алюминиевой печатной лакированной. По 14 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению препарата помещают в картонную пачку.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

Приготовление суспензии из таблеток диспергируемых

Таблетку 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.

Поскольку в газированных напитках или молоке препарат Доцефрез растворяется медленно с образованием пены, не рекомендуется разводить препарат в газированных напитках или молоке (см. раздел 4.5 и 5.2).

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ПАО «Биосинтез», Россия, 440033, г. Пенза, ул. Дружбы, 4.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

ПАО «Биосинтез», Россия, 440033, г. Пенза, ул. Дружбы, 4.

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ,
ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА