

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, 180 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.
ДЕФЕРАЗИРОКС, 360 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: деферазирокс.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 180 мг содержит 180 мг деферазирока.
Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 360 мг содержит 360 мг деферазирока.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Для дозировки 180 мг: таблетки круглые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета. На поперечном разрезе ядро таблетки от белого до светло-желтого цвета.

Для дозировки 360 мг: таблетки овальные, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета. На поперечном разрезе ядро таблетки от белого до светло-желтого цвета.

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

Препарат ДЕФЕРАЗИРОКС показан для 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

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

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, концентрации ферритина в сыворотке крови более 1000 мкг/л). Дозу (в мг/кг) следует рассчитывать и округлять до дозировки целой таблетки.

Целью терапии хелаторами железа является выведение железа, поступившего с трансфузиями эритроцитарной массы, и, при необходимости, снижение содержания железа в организме.

Решение о выведении накопленного железа следует принимать индивидуально, основываясь на оценке ожидаемой пользы и рисков хелаторной терапии (см. раздел 4.4). Препарат ДЕФЕРАЗИРОКС в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, обладает более высокой биодоступностью по сравнению с деферазироксом в форме диспергируемых таблеток (см. раздел 5.2). При замене терапии деферазироксом в форме диспергируемых таблеток на терапию препаратом ДЕФЕРАЗИРОКС дозу необходимо снизить на 30% и округлить до дозировки целой таблетки, покрытой пленочной оболочкой.

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

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

	Деферазирокс, диспергируемые таблетки	ДЕФЕРАЗИРОКС, таблетки, покрытые пленочной оболочкой	Объем трансфузии	Концентрация ферритина в сыворотке крови
Стартовая доза	20 мг/кг/сут	14 мг/кг/сут	После трансфузии 20 единиц эритроцитной массы (около 100 мл/кг)	>1000 мкг/л
Альтернативная стартовая доза	30 мг/кг/сут	21 мг/кг/сут	>14 мл/кг эритроцитной массы в месяц (примерно >4 единиц в месяц для взрослых)	
	10 мг/кг/сут	7 мг/кг/сут	<7 мл/кг эритроцитной массы в месяц (примерно <2 единиц эритроцитной массы в месяц для взрослых)	
Доза для пациентов, у которых удалось достичь адекватного контроля при помощи дефероксамин	Половина от дозы дефероксамин	Одна треть от дозы дефероксамин		
Частота выполнения контрольных анализов крови			Ежемесячно	
Целевой диапазон концентрации ферритина в плазме крови			500–1000 мкг/л	
Коррекция дозы				
Шаг для коррекции (каждые 3–6	Увеличение дозы			
	От 5–10 мг/кг/сут до 40 мг/кг/сут	От 3,5–7 мг/кг/сут до 28 мг/кг/сут		>2500 мкг/л

месяцев)	Уменьшение дозы			
	5–10 мг/кг/сут до достижения цели терапии	3,5–7 мг/кг/сут		
	У пациентов, получающих дозы >30 мг/кг/сут	У пациентов, получающих дозы >21 мг/кг/сут		<2500 мкг/л
	При достижении целевой концентрации ферритина в сыворотке крови			500–1000 мкг/л
Максимальная доза	40 мг/кг/сут	28 мг/кг/сут		
Прерывание терапии				<500 мкг/л

Начальная доза

Рекомендуемая начальная суточная доза препарата ДЕФЕРАЗИРОКС составляет 14 мг/кг. Для пациентов, получающих трансфузии эритроцитной массы в объеме более 14 мл/кг/мес (примерно более 4 единиц крови в месяц для взрослых) с целью уменьшения содержания железа в организме, возможно применение альтернативной начальной суточной дозы 21 мг/кг.

Для пациентов, получающих менее 7 мл/кг/мес эритроцитной массы (примерно менее 2 единиц крови в месяц для взрослых) с целью поддержания нормального содержания железа в организме, может быть рассмотрено применение альтернативной начальной суточной дозы 7 мг/кг. Следует контролировать ответ на лечение у пациента и рассматривать вопрос об увеличении дозы, если не будет достигнута достаточная эффективность (см. раздел 5.1).

Для пациентов с хорошим клиническим эффектом дефероксамина начальная доза препарата ДЕФЕРАЗИРОКС должна составлять треть 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 14 мг/кг/сут). Если после вышеописанного расчета суточная доза составляет меньше 14 мг/кг, необходимо вести мониторинг ответа пациента на лечение и рассмотреть возможность повышения дозы, если не удастся достичь необходимого эффекта (см. раздел 5.1).

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 3,5–7 мг/кг, 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 21 мг/кг (концентрация ферритина сыворотки сохраняется на уровне ≥ 2500 мкг/л) следует рассмотреть возможность увеличения дозы до 28 мг/кг. В настоящее время долгосрочные данные по безопасности и эффективности применения деферазирокса в форме диспергируемых таблеток в дозах свыше 30 мг/кг ограничены (наблюдение 264 пациентов в среднем в течение года после увеличения дозы). При недостаточном контроле гемосидероза при применении препарата ДЕФЕРАЗИРОКС в дозах, превышающих 21 мг/кг (доза препарата в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, эквивалентна дозе 30 мг/кг в форме диспергируемых таблеток), дальнейшее увеличение дозы (максимально до 28 мг/кг) может не привести к адекватному контролю; следует рассмотреть возможность применения альтернативных методов лечения. При отсутствии удовлетворительного контроля при применении доз

свыше 21 мг/кг не следует поддерживать терапию в указанных дозах, необходимо рассмотреть возможность перехода на альтернативные методы терапии. Не рекомендуется применение дозы более 28 мг/кг, поскольку опыт применения препарата в более высоких дозах ограничен (см. раздел 5.1).

У пациентов, получающих дозы свыше 21 мг/кг, по достижении контроля (например, устойчивого сохранения концентрации ферритина сыворотки крови на уровне менее 2500 мкг/л с тенденцией к снижению на протяжении времени) следует рассмотреть возможность уменьшения дозы препарата с шагом 3,5–7 мг/кг.

При достижении целевой концентрации ферритина сыворотки крови (обычно от 500 до 1000 мкг/л) необходимо предусмотреть постепенное (с шагом 3,5–7 мг/кг) снижение дозы препарата с целью поддержания концентрации ферритина в сыворотке крови в этом целевом диапазоне и для минимизации риска избыточного хелатирования.

При уменьшении концентрации ферритина в сыворотке крови стабильно ниже 500 мкг/л следует рассмотреть вопрос о прерывании лечения препаратом ДЕФЕРАЗИРОКС (см. раздел 4.4).

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 концентрация 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 избыточного хелатирования (см. раздел 4.4).

Препарат ДЕФЕРАЗИРОКС в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, является лекарственной формой деферазирокса с более высокой биодоступностью по сравнению с деферазироксом в форме диспергируемых таблеток. Для пациентов, получающих терапию деферазироксом в форме диспергируемых таблеток, при переводе на прием деферазирокса в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, дозу необходимо снизить на 30% и округлить до дозировки целой таблетки, покрытой пленочной оболочкой.

Соответствующие дозы для различных лекарственных форм представлены в таблице 2.

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

	Деферазирокс, диспергируемые таблетки	ДЕФЕРАЗИРОКС С, таблетки, покрытые пленочной оболочкой	СЖП*		Концентрация ферритина в сыворотке крови
Стартовая доза	10 мг/кг/сут	7 мг/кг/сут	≥5 мг Fe/г сухого вещества печени	или	>800 мкг/л
Мониторинг	1 раз в месяц				
Коррекция дозы					
Шаг для коррекции (каждые 3–6 месяцев)	Увеличение дозы				
	5–10 мг/кг/сут	3,5–7 мг/кг/сут	≥7 мг Fe/г сухого вещества печени	или	>2000 мкг/л
	Уменьшение дозы				

	5–10 мг/кг/сут	3,5–7 мг/кг/сут	<7 мг Fe/г сухого вещества печени	или	≤2000 мкг/л
Максимальная доза	20 мг/кг/сут	14 мг/кг/сут для взрослых			
	10 мг/кг/сут	7 мг/кг/сут для детей			
	10 мг/кг/сут	7 мг/кг/сут для взрослых и детей	Не определено	и	≤2000 мкг/л
Прерывание терапии			<3 мг Fe/г сухого вещества печени	или	<300 мкг/л
Возобновление терапии	Не рекомендовано				

* Измерение СЖП – предпочтительный метод определения перегрузки железом.

Начальная доза

Рекомендуемая начальная суточная доза препарата ДЕФЕРАЗИРОКС у пациентов с синдромами трансфузионно-независимой талассемии составляет 7 мг/кг.

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 4.4). Каждые 3–6 месяцев возможно поэтапное увеличение дозы препарата на 3,5–7 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 синдромами трансфузионно-независимой талассемии в дозе более 14 мг/кг 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 7 мг/кг.

У пациентов, получающих терапию в дозе более 7 мг/кг, рекомендовано снижать дозу препарата ДЕФЕРАЗИРОКС до достижения СЖП ≤ 7 мг Fe/г сухого вещества печени или концентрации ферритина ≤ 2000 мкг/л.

Прекращение лечения

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 железа в организме, в связи с чем повторное возобновление терапии не может быть рекомендовано.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста (≥ 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) (в основном диарей) 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 нарушениями функции почек

Эффекты препарата ДЕФЕРАЗИРОКС не исследовались у пациентов с нарушениями функции почек, поэтому применение препарата противопоказано у пациентов с расчетным клиренсом креатинина (КК) ниже 60 мл/мин (см. разделы 4.3 и 4.4).

Пациенты с нарушениями функции печени

Применение деферазирокса у пациентов с выраженными нарушениями 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 (см. раздел 4.4).

Дети

Хроническая посттрансфузионная перегрузка железом

Для детей и подростков в возрасте от 2 до 17 лет коррекции режима дозирования не требуется (см. раздел 4.2). Рекомендуется ежемесячно контролировать концентрацию ферритина в сыворотке 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. У детей в возрасте от 2 до 5 лет с перегрузкой железом при переливании крови экспозиция была ниже, чем у взрослых (см. раздел 5.2). Поэтому в данной возрастной группе может потребоваться применение препарата в более высоких дозах, чем у взрослых пациентов. Однако начальная доза должна быть такой же, как у взрослых, с последующим индивидуальным титрованием.

Хроническая нетрансфузионная перегрузка железом у пациентов с талассемией

У детей с синдромами трансфузионно-независимой талассемии доза не должна превышать 7 мг/кг. Данной категории пациентов необходим более тщательный мониторинг СЖП и уровня ферритина в сыворотке во избежание чрезмерного хелатирования (см. раздел 4.4). В дополнение к ежемесячным оценкам уровня ферритина в сыворотке СЖП следует контролировать каждые 3 месяца, если концентрация ферритина в сыворотке составляет ≤ 800 мкг/л.

Дети от рождения до 23 месяцев

Безопасность и эффективность применения препарата ДЕФЕРАЗИРОКС у пациентов в возрасте младше 23 месяцев не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Для приема внутрь.

Таблетки следует проглатывать целиком, запивая небольшим количеством воды. Для пациентов, которые не могут проглотить таблетку целиком, рекомендовано раздробить таблетку и получившийся порошок добавить в мягкую пищу, например, йогурт или яблочный соус (яблочное пюре). Порошок следует принять полностью и сразу, нельзя хранить его для последующего применения.

Препарат ДЕФЕРАЗИРОКС следует принимать внутрь 1 раз в сутки натощак или с легкой пищей, предпочтительно в одно и то же время (см. разделы 4.5 и 5.2).

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующему веществу 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 раза выше верхней границы возрастной нормы.
- Пациенты с миелодиспластическим синдромом высокого риска или другими гемобластозами и негематологическими злокачественными новообразованиями, у которых хелаторная терапия будет малоэффективна вследствие быстрого прогрессирования заболевания.
- Нарушения функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд–Пью).
- Беременность и период грудного вскармливания.
- Одновременное применение с другими комплексообразующими средствами, применяемыми для лечения перегрузки железом (безопасность комбинированной терапии не установлена, см. раздел 4.5).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- Возраст >65 лет.
- Концентрация креатинина сыворотки крови выше возрастной нормы, особенно при наличии дополнительных факторов риска, таких как одновременное применение препаратов, способных вызывать нарушения функции почек.
- Дегидратация или тяжелые инфекции.
- Нарушения функции печени (применение препарата ДЕФЕРАЗИРОКС у пациентов данной категории не изучено).
- Одновременное применение с антикоагулянтами и другими лекарственными средствами, обладающими ulcerогенным действием (нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), глюкокортикостероидами, бисфосфонатами для приема внутрь).
- Снижение количества тромбоцитов <50×10⁹/л.

Нарушение функции почек

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

В ходе клинических исследований примерно у 36% пациентов наблюдалось повышение уровня креатинина в сыворотке крови более чем на 33% в двух и более измерениях подряд, иногда показатели были выше верхнего предела нормы. Наблюдавшееся повышение носило дозозависимый характер. Приблизительно у 2/3 пациентов, у которых выявлялось повышение уровня креатинина в сыворотке, данный показатель возвращался на уровень ниже 33% без коррекции дозы. У оставшейся трети концентрация креатинина оставалась повышенной несмотря на уменьшение дозы или прекращение приема препарата. В некоторых случаях после снижения дозы наблюдалась только стабилизация показателей креатинина в сыворотке. При последующем пострегистрационном применении деферазирокса сообщалось о случаях острой почечной недостаточности (см. раздел 4.8). В некоторых случаях пострегистрационного применения нарушение функции почек приводило к почечной недостаточности, которая требовала временного или постоянного диализа.

Причины повышения уровня креатинина в сыворотке не выяснены, поэтому особое внимание следует уделять мониторингу концентрации креатинина в сыворотке у пациентов, одновременно получающих лекарственные препараты, которые угнетают функцию почек, и у пациентов, которые получают высокие дозы деферазирокса и/или редкие переливания (<7 мл/кг/мес эритроцитарной массы или <2 единиц в месяц для взрослых). Несмотря на то что в клинических исследованиях после увеличения дозы деферазирокса в форме диспергируемых таблеток более 30 мг/кг не наблюдалось увеличения частоты развития нежелательных явлений со стороны почек, нельзя исключить повышенный риск развития таких явлений при применении таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в дозе более 21 мг/кг.

Рекомендуется оценивать концентрацию креатинина в сыворотке перед началом лечения двукратно. Концентрация креатинина в сыворотке, КК (оцениваемый по формуле Кокрофта–Голта или по формуле модификации диеты при заболеваниях почек (MDRD) у взрослых и по формуле Шварца у детей) и/или концентрация цистатина С в плазме крови должны отслеживаться перед началом лечения, 1 раз в неделю в первый месяц после начала терапии или коррекции дозы деферазирокса и далее 1 раз в месяц. Пациенты с ранее существующими патологиями почек и пациенты, получающие лекарственные препараты, угнетающие функцию почек, могут иметь больший риск осложнений. Следует соблюдать осторожность и поддерживать адекватную гидратацию у пациентов при возникновении диареи или рвоты.

При применении деферазирокса в пострегистрационном периоде были описаны случаи развития метаболического ацидоза. В большинстве случаев это 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 деферазироксом.

У пациентов, принимающих деферазирокс, особенно у детей, отмечались постмаркетинговые случаи тяжелых форм почечной тубулопатии (такие как синдром Фанкони) и почечная недостаточность, связанные с изменениями сознания в контексте гипераммониемической энцефалопатии. Рекомендуется учитывать гипераммониемическую энцефалопатию и уровни аммиака при измерении у пациентов с развитием необъяснимых изменений психического статуса при лечении деферазироксом. Рекомендации по мониторингу безопасности представлены в таблице 3.

Таблица 3. Корректировка дозы и приостановка лечения при мониторинге функции почек

	Концентрация креатинина в сыворотке		КК
До начала терапии	Двукратно (2×)	и	Однократно (1×)
Применение противопоказано			<60 мл/мин
Мониторинг			
Первый месяц после начала лечения или модификации дозы (в том числе после перехода пациента на другую лекарственную форму препарата)	1 раз в неделю	и	1 раз в неделю
В последующем	1 раз в месяц	и	1 раз в месяц
Уменьшение суточной дозы на 7 мг/кг/сут (в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой), если следующие показатели функции почек наблюдаются на протяжении двух визитов подряд и			

не могут быть объяснены другими причинами			
Взрослые пациенты	Превышение >33% среднего показателя до лечения	и	Снижается <НГН* (<90 мл/мин)
Пациенты детского возраста	>ВГН** для соответствующего возраста	и/или	Снижается <НГН (<90 мл/мин)
После снижения дозы, приостановки лечения, если:			
Взрослые пациенты и дети	Сохраняется на уровне >33% выше среднего показателя до лечения	и/или	Снижается <НГН (<90 мл/мин)

* НГН – нижняя граница нормы; ** ВГН – верхняя граница нормы.

Лечение может быть начато вновь в зависимости от индивидуальных клинических обстоятельств.

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, фосфатов, магния или солей мочевой кислоты, фосфатурия или аминокислотурия (показатели следует контролировать при необходимости).

О ренальной тубулопатии в основном сообщалось у детей и подростков с бета-талассемией, получавших деферазирокс.

Пациентов следует направить к нефрологу и рассмотреть необходимость проведения дополнительных диагностических исследований (например, биопсии почек), если, несмотря на снижение дозы и прекращение лечения, возникают следующие явления:

- концентрация креатинина в сыворотке остается значительно повышенной и
- наблюдается стойкое отклонение какого-либо другого показателя функции почек (например, протеинурия, синдром Фанкони).

Нарушение функции печени

У пациентов, принимавших деферазирокс, наблюдалось повышение уровня функциональных маркеров печени. В пострегистрационном периоде применения отмечались случаи печеночной недостаточности, некоторые из них были с летальным исходом. У пациентов, получавших деферазирокс, особенно у детей, могут возникать тяжелые формы печеночной недостаточности, связанные с изменениями сознания в контексте гипераммониемической энцефалопатии. Рекомендуется учитывать гипераммониемическую энцефалопатию и измерять концентрацию аммиака у пациентов с развитием необъяснимых изменений психического статуса при лечении деферазироксом. Следует уделять особое внимание поддержанию соответствующего уровня гидратации у пациентов с обезвоживанием (диареей или рвотой), особенно у детей в острой фазе болезни. Большинство сообщений о печеночной недостаточности касались пациентов со значительными сопутствующими патологиями, включая ранее существовавшие хронические заболевания печени (в том числе цирроз и гепатит С) и полиорганную недостаточность. Однако роль деферазирока как сопутствующего или усугубляющего фактора не может быть исключена (см. раздел 4.8).

Рекомендуется проверять концентрации трансаминаз, билирубина и фосфатазы в сыворотке перед началом лечения, каждые 2 недели в первый месяц лечения и 1 раз в месяц впоследствии. Если имеет место стойкое и прогрессирующее увеличение уровня трансаминаз в сыворотке, которое не может быть объяснено другими причинами, следует приостановить применение деферазирока. Когда причина отклонений в показателях функции печени выяснена или после возвращения указанных показателей к норме можно

рассматривать осторожное возобновление лечения при более низкой дозе и последующее постепенное увеличение дозы.

Не рекомендуется применять деферазирокс у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс C по классификации Чайлд–Пью) (табл. 4) (см. раздел 5.2).

Таблица 4. Краткие рекомендации по мониторингу безопасности

Исследование	Частота
Концентрация креатинина в сыворотке	Дважды до начала терапии 1 раз в неделю в первый месяц терапии и в первый месяц после изменения дозы (включая переход с одной лекарственной формы на другую) 1 раз в месяц впоследствии
КК и/или концентрация цистатина C в плазме	Перед началом терапии 1 раз в неделю в первый месяц терапии и в первый месяц после изменения дозы (включая переход с одной лекарственной формы на другую) 1 раз в месяц впоследствии
Протеинурия	Перед началом терапии 1 раз в месяц впоследствии
Другие маркеры функции почечных канальцев (такие как глюкозурия у лиц, не страдающих диабетом, и низкие концентрации калия, фосфата, магния или уратов в сыворотке, фосфатурия, аминокацидурия)	По мере необходимости
Концентрации трансаминаз, билирубина, щелочной фосфатазы	Перед началом терапии 1 раз в 2 недели в первый месяц терапии 1 раз в месяц впоследствии
Исследование слуха и зрения	Перед началом терапии 1 раз в год впоследствии
Масса тела, рост и половое развитие	Перед началом терапии 1 раз в год впоследствии у педиатрических пациентов

У пациентов с малой прогнозируемой продолжительностью жизни (например, при миелодиспластических синдромах с высоким риском), особенно когда сопутствующие заболевания могут повышать риск нежелательных явлений, польза деферазирока может быть ограничена и риск может превышать пользу. Следовательно, применение деферазирока у таких пациентов не рекомендовано.

Препарат следует назначать с осторожностью пожилым пациентам в связи с высокой частотой НР (в частности, диареи).

Данные у детей с трансфузионно-независимой талассемией весьма ограничены (см. раздел 5.1). Следовательно, при терапии деферазироксом следует проводить тщательный мониторинг для выявления НР и для отслеживания концентрации железа в организме у пациентов педиатрической популяции. Кроме того, перед лечением деферазироксом детей с высокой степенью перегрузки железом и трансфузионно-независимой талассемией врач должен помнить, что последствия длительной терапии таких пациентов в настоящее время неизвестны.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

У пациентов, включая детей и подростков, получавших деферазирокс, сообщалось о появлении язв и кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). У некоторых пациентов наблюдались множественные язвы (см. раздел 4.8). Были

сообщения о язвах, осложнившихся перфорацией ЖКТ. Также были сообщения о летальных желудочно-кишечных кровотечениях, особенно у пожилых пациентов с гематологическими онкологическими заболеваниями и/или низким содержанием тромбоцитов.

Врачи и пациенты должны сохранять особую настороженность в отношении признаков и симптомов язв и желудочно-кишечных кровотечений во время терапии деферазироксом. В случае развития язвы или желудочно-кишечного кровотечения применение деферазирока следует прекратить и незамедлительно начать дополнительное обследование и лечение. Следует с осторожностью назначать деферазирокс пациентам, которые принимают вещества, обладающие известным ulcerогенным потенциалом, такие как НПВП, кортикостероиды или пероральные бисфосфонаты, антикоагулянты, и пациентам с содержанием тромбоцитов $<50\ 000/\text{мм}^3$ ($50 \times 10^9/\text{л}$) (см. раздел 4.5).

Нарушения со стороны кожи

Во время лечения деферазироксом может возникать кожная сыпь. В большинстве случаев сыпь проходит спонтанно. После временного прерывания лечение может быть возобновлено после исчезновения сыпи в более низкой дозе с последующим ее постепенным увеличением. В тяжелых случаях возобновление лечения может быть проведено с коротким периодом применения пероральной формы стероидов. Сообщалось о серьезных кожных НР, включая синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз и лекарственную реакцию с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром), которые могут быть опасными для жизни или даже смертельными. При подозрении на развитие какого-либо из указанных состояний применение деферазирока следует немедленно прекратить и не начинать повторно. При назначении препарата пациенты должны получить информацию о признаках и симптомах тяжелых кожных реакций и находиться под тщательным наблюдением.

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 (см. раздел 4.8). 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 (см. раздел 4.3).

Зрительные и слуховые нарушения

Сообщалось о нарушениях со стороны органа слуха (снижение слуха) и органа зрения (помутнение хрусталика; см. раздел 4.8). Рекомендуется проверять у пациентов слух и зрение (включая исследование глазного дна) до начала лечения и в дальнейшем проводить регулярные обследования каждые 12 месяцев. Если во время лечения у пациента появляются нарушения слуха или зрения, можно рассмотреть возможность снижения дозы препарата или временного прекращения лечения.

Нарушения со стороны системы крови

В период пострегистрационных наблюдений были получены сообщения о случаях лейкопении, тромбоцитопении или панцитопении (или усугубления указанных заболеваний) и осложненной анемии у пациентов, принимавших деферазирокс. В большинстве случаев у пациентов имелись гематологические нарушения в анамнезе, которые часто сопровождались недостаточностью костного мозга. Однако способствующую или усугубляющую роль данного фактора нельзя исключать. При

возникновении у пациента необъяснимой цитопении следует рассмотреть возможность временного прекращения лечения.

Другие факторы

Рекомендуется проведение ежемесячного мониторинга уровня ферритина в сыворотке крови с целью оценки ответа пациента на терапию и предотвращения избыточного хелатирования (см. раздел 4.2). В периоды лечения высокими дозами и в тех ситуациях, когда показатели концентрации ферритина в сыворотке крови близки к целевому диапазону, рекомендуется снижение дозы или более тщательный мониторинг функции почек и печени, а также концентрации сывороточного ферритина. Если концентрация ферритина в сыворотке крови не поднимается выше 500 мкг/л (у пациентов с трансфузионной перегрузкой железом) или выше 300 мкг/л (у пациентов с синдромами трансфузионно-независимой талассемии), можно рассмотреть возможность временного прекращения терапии.

Результаты исследований концентраций креатинина, ферритина и трансаминаз в сыворотке необходимо регистрировать и проводить регулярную оценку для выявления тенденций.

В двух клинических исследованиях деферазирокс не оказал влияния на рост и половое развитие детей, получавших лечение продолжительностью до 5 лет (см. раздел 4.8). Однако в качестве общей меры предосторожности в лечении детей с трансфузионной перегрузкой железом до начала терапии и затем ежегодно необходимо измерять у пациентов массу тела, рост и оценивать половое развитие (каждые 12 месяцев).

Дисфункция сердца – известное осложнение перегрузки железом тяжелой степени. У пациентов с тяжелой перегрузкой железом во время длительного лечения деферазироксом следует контролировать сердечную функцию.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Безопасность деферазирокса в сочетании с другими хелаторами железа не установлена. Следовательно, его применение нельзя сочетать с другими препаратами для хелатирования железа (см. раздел 4.3).

Взаимодействие с пищей

Значения $C_{\max}$ деферазирокса в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, были повышенными (на 29%) при его введении во время приема пищи с высоким содержанием жиров. Деферазирокс следует принимать натощак или с небольшим количеством легкой пищи, желательно в одно и то же время суток (см. разделы 4.2 и 5.2).

Лекарственные средства, способные снижать системную экспозицию деферазирокса

Метаболизм деферазирокса зависит от ферментов уридин-5-дифосфат-глюкуронилтрансферазы (УДФ-глюкуронилтрансферазы). В ходе исследования с участием здоровых добровольцев одновременное применение деферазирокса (однократная доза 30 мг/кг в форме диспергируемых таблеток) и мощного индуктора УДФ-глюкуронилтрансферазы рифампицина (многократные дозы 600 мг/сут) привело к снижению системной биодоступности деферазирокса на 44% (90% доверительный интервал (ДИ) 37–51%). В связи с этим сопутствующая терапия мощными индукторами УДФ-глюкуронилтрансферазы (например, рифампицином, карбамазепином, фенитоином, фенобарбиталом, ритонавиром) может привести к снижению эффективности деферазирокса. Во время и после приема указанных комбинаций препаратов у пациентов необходимо вести мониторинг концентрации ферритина в сыворотке крови и при

необходимости корректировать дозу деферазирокса. Колестирамин значительно снижал экспозицию деферазирокса в исследовании механизма действия, в котором оценивали степень энтерогепатической рециркуляции (см. раздел 5.2).

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

В ходе исследования с участием здоровых добровольцев одновременное применение деферазирокса в форме диспергируемых таблеток и мидазолама (субстрата изофермента CYP3A4) приводило к снижению системной биодоступности мидазолама на 17% (90% ДИ 8–26%). В клинической практике этот эффект может быть более выраженным. Таким образом, в связи с возможностью снижения эффективности следует с осторожностью применять деферазирокс вместе 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

В ходе исследования с участием здоровых добровольцев одновременное применение деферазирокса в качестве умеренного ингибитора CYP2C8 (в дозе 30 мг/кг ежедневно в форме диспергируемых таблеток) и репаглинида, субстрата CYP2C8, в однократной дозе 0,5 мг отмечалось увеличение AUC и C_{max} репаглинида примерно в 2,3 (90% ДИ [2,03–2,63]) и 1,6 раза (90% ДИ [1,42–1,84]) 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 (см. раздел 4.4). Нельзя исключать возможность лекарственного взаимодействия деферазирокса с другими субстратами изофермента CYP2C8, например, паклитакселом.

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

В ходе исследования с участием здоровых добровольцев одновременный прием деферазирокса в качестве ингибитора CYP1A2 (многократные дозы 30 мг/кг/сут в форме диспергируемых таблеток) и субстрата CYP1A2 теофиллина (однократная доза 120 мг) приводил к повышению значений AUC теофиллина на 84% (90% ДИ 73–95%). Одновременный прием указанных препаратов не повлиял на значение C_{max} после однократной дозы, однако ожидается, что C_{max} теофиллина повысится при многократном введении теофиллина. Следовательно, одновременное применение деферазирокса и теофиллина не рекомендуется. При одновременном приеме деферазирокса и теофиллина необходимо проводить мониторинг концентрации теофиллина и рассмотреть возможность снижения дозы теофиллина. Нельзя исключать возможность лекарственного взаимодействия между деферазироксом и другими субстратами CYP1A2. В отношении веществ, которые преимущественно метаболизируются CYP1A2 и имеют узкий терапевтический диапазон (например, клозапин, тизанидин), применяются те же рекомендации, что и в отношении теофиллина.

Другие взаимодействия

Одновременное применение деферазирокса и антацидов, содержащих алюминий, не

исследовалось. Несмотря на то что деферазирокс имеет более низкое сродство к алюминию, чем к железу, не рекомендуется принимать деферазирокс одновременно с антацидными препаратами, содержащими алюминий.

Одновременное применение деферазирокса с веществами, которые обладают известным ulcerогенным действием, такими как НПВП (включая ацетилсалициловую кислоту в высоких дозах), кортикостероиды или бисфосфонаты для приема внутрь, может увеличить риск развития нежелательных явлений со стороны ЖКТ (см. раздел 4.4). Одновременное применение деферазирокса и антикоагулянтов также может повысить риск развития желудочно-кишечного кровотечения. При назначении деферазирокса в комбинации с данными веществами требуется вести тщательный мониторинг указанных нежелательных явлений.

Совместное применение деферазирокса и бусульфана приводит к увеличению системной биодоступности бусульфана (AUC), но механизм их взаимодействия остается неясным. По возможности следует провести оценку фармакокинетики (AUC, клиренс) пробной дозы бусульфана, чтобы можно было скорректировать дозу.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Клинических данных по применению деферазирокса во время беременности нет. В доклинических исследованиях на животных показана некоторая репродуктивная токсичность препарата в дозах, токсичных для материнского организма. Потенциальный риск для человека неизвестен.

В качестве меры предосторожности не рекомендуется применять деферазирокс во время беременности, за исключением случаев крайней необходимости.

Деферазирокс может снижать эффективность гормональных контрацептивов (см. раздел 4.5). Женщинам репродуктивного возраста рекомендуется использовать дополнительные или альтернативные негормональные методы контрацепции во время приема 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 человека. Женщинам, получающим лечение деферазироксом, продолжать грудное вскармливание не рекомендовано.

Фертильность

Данных по влиянию препарата на фертильность у людей нет. У животных не выявили нежелательных эффектов в отношении фертильности самцов или самок.

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

Влияние деферазирокса на способность управлять транспортными средствами и механизмами не изучалось. При появлении такого нечастого побочного явления, как головокружение, пациентам следует соблюдать осторожность.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частые НР, о которых сообщалось при длительной терапии деферазироксом в форме диспергируемых таблеток у взрослых и детей, включают нарушения со стороны ЖКТ (главным образом тошноту, рвоту, диарею, боль в животе) и дерматологические нарушения (кожную сыпь). Диарея отмечалась чаще у детей в возрасте от 2 до 5 лет и у пожилых людей. Эти реакции являются дозозависимыми, в основном слабо или умеренно выраженными, имеют транзиторный характер и в большинстве случаев разрешаются самостоятельно даже при продолжении лечения.

Во время клинических исследований дозозависимое увеличение концентрации креатинина в сыворотке крови возникало приблизительно у 36% пациентов, хотя у большинства данный показатель оставался в пределах нормы. Снижение среднего значения КК наблюдалось как у детей, так и у взрослых пациентов с бета-талассемией и перегрузкой железом в первый год лечения, но есть данные, что оно не снижалось еще больше в последующие годы лечения. Сообщалось о повышении уровня трансаминаз печени. Рекомендуется соблюдать график мониторинга безопасности в отношении показателей функции почек и печени. Редко возникают нарушения слуха (снижение слуха) и отклонения со стороны органа зрения (помутнение хрусталика), поэтому рекомендуется проводить ежегодное исследование данных органов (см. раздел 4.4).

В связи с использованием деферазирока сообщалось также о развитии серьезных кожных НР, включая синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз и DRESS-синдром (см. раздел 4.4).

Резюме нежелательных реакций

Для оценки частоты встречаемости НР использованы следующие критерии (согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)): очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10\,000$); частота неизвестна (не может быть определена по имеющимся данным). В пределах каждой частотной категории НР распределены в порядке уменьшения частоты встречаемости (табл. 5).

Таблица 5. Нежелательные реакции

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
Частота неизвестна	Панцитопения ¹ , тромбоцитопения ¹ , усугубление анемии ¹ , нейтропения ¹
Нарушения со стороны иммунной системы	
Частота неизвестна	Реакции гиперчувствительности (включая анафилактические реакции и ангионевротический отек) ¹
Нарушения метаболизма и питания	
Частота неизвестна	Метаболический ацидоз ¹
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 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-кишечные кровотечения, язва желудка (включая множественные язвы), язва двенадцатиперстной кишки, гастрит
Редко	Эзофагит
Частота неизвестна	Перфорация ЖКТ ¹ , острый панкреатит ¹
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	
Часто	Повышение уровня трансаминаз
Нечасто	Гепатит, холелитиаз
Частота неизвестна	Печеночная недостаточность ^{1, 2}
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Часто	Сыпь, зуд
Нечасто	Нарушение пигментации
Редко	Лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром)
Частота неизвестна	Синдром Стивенса–Джонсона ¹ , гиперчувствительный васкулит ¹ , крапивница ¹ , мультиформная эритема ¹ , алопеция ¹ , токсический эпидермальный некролиз ¹
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	
Очень часто	Повышение креатинина в крови
Часто	Протеинурия
Нечасто	Нарушения со стороны почечных канальцев ² (приобретенный синдром Фанкони), глюкозурия
Частота неизвестна	Острая почечная недостаточность ^{1, 2} , тубулоинтерстициальный нефрит ¹ , нефролитиаз ¹ , некроз почечных канальцев ¹
Общие нарушения и реакции в месте введения	
Нечасто	Повышение температуры тела, отек, усталость

¹ Нежелательные реакции зарегистрированы на этапе пострегистрационного применения. Информация о них получена из спонтанных сообщений, для которых не всегда возможно надежно определить частоту или причинно-следственную связь с применением лекарственного препарата.

² Отмечались тяжелые формы, связанные с изменениями сознания в контексте гипераммониемической энцефалопатии.

Описание отдельных нежелательных реакций

Об образовании желчных камней и связанных билиарных расстройствах сообщалось у 2% пациентов. О повышении концентраций трансаминаз печени сообщалось в качестве НР у 2% пациентов. Повышение концентраций трансаминаз более чем в 10 раз выше ВГН, которое свидетельствовало о гепатите, наблюдалось нечасто (0,3%). В течение периода пострегистрационного применения деферазирокса сообщалось о печеночной недостаточности, иногда со смертельным исходом (см. раздел 4.4). В течение периода пострегистрационного наблюдения были получены сообщения о случаях метаболического ацидоза. У большинства таких пациентов наблюдались почечная недостаточность, почечная тубулопатия (синдром Фанкони), диарея или состояния, при которых кислотно-щелочной дисбаланс является известным осложнением (см. раздел 4.4). Случаи серьезного острого панкреатита наблюдались у пациентов без подтвержденных заболеваний желчного пузыря. Как и в случае применения других хелаторов железа, в редких случаях у пациентов, принимавших деферазирокс, наблюдалось снижение слуха и помутнение хрусталика (ранняя стадия катаракты) (см. раздел 4.4).

КК при посттрансфузионной перегрузке железом

В ретроспективном мета-анализе 2102 взрослых и детей с бета-талассемией с

посттрансфузионной перегрузкой железом, получавших деферазирокс в форме диспергируемых таблеток в 2 рандомизированных и 4 открытых исследованиях продолжительностью до 5 лет, наблюдалось среднее снижение КК на 13,2% у взрослых (95% ДИ от -14,4% до -12,1%; n=935) и 9,9% (95% ДИ от -11,1% до -8,6 %; n=1142) у детей в течение первого года лечения. У 250 пациентов, за которыми велось наблюдение в период до 5 лет, дальнейшего снижения среднего показателя КК не наблюдалось.

Клинические исследования у пациентов с синдромами трансфузионно-независимой талассемии

В исследовании продолжительностью 1 год у пациентов с синдромами трансфузионно-независимой талассемии и перегрузкой железом (диспергируемые таблетки в дозе 10 мг/кг/сут) самыми распространенными НР, связанными с приемом исследуемого препарата, были диарея (9,1%), сыпь (9,1%) и тошнота (7,3%). Аномальные значения креатинина в сыворотке крови и КК наблюдались у 5,5 и 1,8% пациентов соответственно. Повышение концентраций трансаминаз более чем в 2 раза по сравнению с исходным уровнем и в 5 раз выше ВГН было зарегистрировано у 1,8% пациентов.

Применение у детей

В 2 клинических исследованиях деферазирокс не оказал влияния на рост и половое развитие детей, получавших лечение продолжительностью до 5 лет (см. раздел 4.4).

У детей в возрасте от 2 до 5 лет диарея наблюдалась чаще, чем у пожилых пациентов.

О тубулопатии почек в основном сообщалось у детей и подростков с бета-талассемией, получавших деферазирокс. Большинство сообщений о случаях метаболического ацидоза, полученных в период пострегистрационного наблюдения, относились к пациентам детского возраста, у которых развился синдром Фанкони.

Были получены сообщения о случаях острого панкреатита, особенно среди пациентов детского и подросткового возраста.

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

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Тел.: +7 (800) 550-99-03, +7 (499) 578-02-20

Факс: +7 (495) 698-31-18

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

<https://roszdravnadzor.gov.ru/>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета контроля качества и безопасности товаров и услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан

010000, Республика Казахстан, г. Нур-Султан, ул. А. Иманова, 13

Тел: + 7 (7172) 78-98-28

Электронная почта: farm@dari.kz

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

220037, Беларусь, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

Тел.: +375 17 231-85-14

Электронная почта: rcpl@rceth.by

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 деферазирока в форме диспергируемых таблеток в дозе 80 мг/кг массы тела (что соответствует дозе деферазирока 56 мг/кг в виде таблеток, покрытых пленочной оболочкой) у пациентов с β -талассемией с перегрузкой железом отмечена хорошая переносимость с развитием слабовыраженной тошноты и диареи. Здоровые добровольцы хорошо переносили однократный прием деферазирока в форме диспергируемых таблеток в дозе до 40 мг/кг (что соответствует дозе деферазирока 28 мг/кг в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой).

При передозировке возможно развитие следующих острых симптомов: тошнота, рвота, головная боль, диарея. Отмечены случаи нарушения функции почек и печени, в том числе случаи повышения концентраций 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.

Специфического антидота для деферазирока не существует.

Лечение

Индуктирование рвоты или промывание желудка; симптоматическая терапия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: прочие 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 сыворотке крови.

Фармакодинамические эффекты

В исследовании обмена железа у взрослых пациентов с бета-талассемией и

посттрансфузионной перегрузкой железом при применении деферазирокса в суточных дозах 10, 20 и 40 мг/кг (в форме диспергируемых таблеток) средняя эффективная экскреция железа составляла в среднем 0,119, 0,329 и 0,445 мг Fe/кг/сут соответственно.

Клиническая эффективность и безопасность

Исследования клинической безопасности проводились для деферазирокса в форме диспергируемых таблеток. По сравнению с деферазироксом в форме диспергируемых таблеток дозу таблеток, покрытых пленочной оболочкой, необходимо снизить на 30% и округлить до дозировки целой таблетки.

Эффекты деферазирокса исследовали у 411 взрослых пациентов (в возрасте 16 лет и старше) и 292 детей (в возрасте от 2 до 16 лет) с хронической перегрузкой железом вследствие переливаний крови. 52 ребенка были в возрасте от 2 до 5 лет. Основными заболеваниями, требовавшими переливания крови, были бета-талассемия, серповидноклеточная анемия и другие врожденные и приобретенные анемии (миелодиспластические синдромы, синдром Даймонда–Блекфена, апластическая анемия и другие очень редкие анемии).

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

При применении препарата в вышеуказанных 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 форме 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) 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. Ограниченные клинические данные (29 пациентов с нормальной функцией сердца в исходном состоянии), полученные при помощи магнитно-резонансной томографии (МРТ), показывают, что лечение деферазироксом в дозе 10–30 мг/кг/сут (в форме диспергируемых таблеток) в течение 1 года может также снижать концентрацию железа в сердце (в среднем МРТ T2* увеличивается с 18,3 до 23,0 мс).

Основной анализ в опорном сравнительном исследовании с участием 586 пациентов, страдающих бета-талассемией и трансфузионной перегрузкой железа, не подтвердил предположение о том, что деферазирокс в форме диспергируемых таблеток обладает не меньшей эффективностью, чем дефероксамин. Результаты ретроспективного анализа, проведенного в ходе данного исследования, свидетельствуют о том, что в подгруппе пациентов с показателями концентрации железа в печени ≥ 7 мг Fe/г сухого вещества, принимавших деферазирокс в форме диспергируемых таблеток (в дозах 20 и 30 мг/кг) или дефероксамин (в дозах от 35 до ≥ 50 мг/кг), были достигнуты критерии не меньшей эффективности. Однако в подгруппе пациентов с показателями концентрации железа в печени < 7 мг Fe/г сухого вещества, принимавших деферазирокс в форме диспергируемых таблеток (в дозах 5 и 10 мг/кг) или дефероксамин (в дозах от 20 до 35 мг/кг), не меньшая эффективность не была установлена ввиду дисбаланса между дозами двух хелаторов

железа. Вышеописанный дисбаланс возник в связи с тем, что пациенты в группе дефероксамина могли принимать препарат в тех же дозах, в которых они его принимали до включения в исследование, даже если эта доза превышала таковую, указанную в протоколе исследования. В этом опорном исследовании приняли участие 56 пациентов в возрасте до 6 лет, 28 из которых получали деферирикс в форме диспергируемых таблеток.

Результаты доклинических и клинических исследований свидетельствовали о том, что деферирикс в форме диспергируемых таблеток может быть таким же активным, как дефероксамин, при использовании доз в соотношении 2:1 (т.е. доза деферирикса в форме диспергируемых таблеток составляет половину дозы дефероксамина). Можно рассмотреть возможность применения деферирикса в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в дозах, в 3 раза превышающих таковую дефероксамина, так как доза деферирикса в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, составляет 1/3 от дозы дефероксамина. Однако эту рекомендацию в отношении дозировки не оценивали проспективно в рамках клинических исследований.

Кроме того, у пациентов с концентрацией железа в печени ≥ 7 мг Fe/кг сухого вещества с разными редкими видами анемий или серповидноклеточной анемией применение деферирикса в форме диспергируемых таблеток в дозе до 20–30 мг/кг вызывало снижение концентраций железа в печени и ферритина в сыворотке, сопоставимое со снижением данных показателей у пациентов с бета-талассемией.

У 225 пациентов с миелодиспластическим синдромом (низкий/средний уровень риска) и посттрансфузионной перегрузкой железом было проведено плацебо-контролируемое рандомизированное исследование. Результаты этого исследования позволяют предположить, что деферирикс оказывает положительное влияние на бессобытийную выживаемость (EFS, комбинированная конечная точка, включая заболевания сердца или печени без смертельного исхода) и концентрацию ферритина сыворотки. Профиль безопасности соответствовал предыдущим исследованиям у взрослых пациентов с миелодиспластическим синдромом.

В обсервационном исследовании длительностью 5 лет, в котором 267 детей в возрасте от 2 до <6 лет (на момент включения в исследование) с трансфузионным гемосидерозом получали деферирикс, не отмечалось клинически значимых различий в профиле безопасности и переносимости деферирикса у детей в возрасте от 2 до <6 лет по сравнению с общей популяцией взрослых пациентов и детей, включая повышение креатинина сыворотки $>33\%$ и выше ВГН при 2 и более последовательных определениях (3,1%) и увеличение концентрации аланинаминотрансферазы (АЛТ) с превышением ВГН более чем в 5 раз (4,3%). Единичные явления повышения АЛТ и аспартатаминотрансферазы (АСТ) отмечались у 20,0 и 8,3% пациентов соответственно из 145 пациентов, завершивших исследование.

В ходе исследования, проведенного для оценки безопасности деферирикса в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, и в форме диспергируемых таблеток, 173 взрослых пациента и ребенка с трансфузионно-зависимой талассемией или миелодиспластическим синдромом получали лечение в течение 24 недель. Профили безопасности таблеток, покрытых пленочной оболочкой, и диспергируемых таблеток были сопоставимыми.

У пациентов с трансфузионно-независимыми синдромами талассемии и перегрузкой железом лечение деферириksom в форме диспергируемых таблеток оценивалось в однолетнем рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании. В ходе данного исследования сравнивали эффективность двух разных режимов лечения деферириksom в форме диспергируемых таблеток (начальные дозы 5 и 10 мг/кг/сут, по 55 пациентов в каждой группе лечения) и плацебо (56 пациентов). В исследование было включено 145 взрослых пациентов и 21 ребенок. Основным параметром эффективности было изменение СЖП по сравнению с исходным после 12 месяцев лечения. Одним из дополнительных параметров эффективности было изменение концентрации ферритина в

сыворотке крови между исходным значением и значениями, полученными в IV квартале. Применение деферазирокса в форме диспергируемых таблеток в начальной дозе 10 мг/кг/сут приводило к снижению общего содержания железа в организме. В среднем СЖП снижалось на 3,80 мг Fe/г сухого вещества у пациентов, принимавших деферазирокс в форме диспергируемых таблеток (в начальной дозе 10 мг/кг/сут), и повышалось на 0,38 мг Fe/г сухого вещества у пациентов, принимавших плацебо ($p < 0,001$). В среднем концентрация ферритина в сыворотке крови снизилась на 222,0 мкг/л у пациентов, принимавших деферазирокс в форме диспергируемых таблеток (в начальной дозе 10 мг/кг/сут), и повысилась на 115 мкг/л у пациентов, принимавших плацебо ($p < 0,001$).

5.2. Фармакокинетические свойства

Деферазирокс в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, обладает большей биодоступностью по сравнению с деферазироксом в форме диспергируемых таблеток. Деферазирокс в дозировке 360 мг в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, эквивалентен дозировке деферазирокса 500 мг в форме диспергируемых таблеток в отношении AUC, определяемой натошак. $C_{\max}$ увеличивалась на 30% (90% ДИ 20,3–40,0%), однако клинически значимых эффектов выявлено не было.

Абсорбция

Деферазирокс в форме диспергируемых таблеток хорошо всасывается после приема внутрь, среднее время достижения максимальной концентрации в плазме крови ($t_{\max}$) составляет около 1,5–4 ч. Абсолютная биодоступность по AUC деферазирокса в форме диспергируемых таблеток при приеме внутрь составляет около 70% по сравнению с внутривенным введением. Абсолютная биодоступность деферазирокса в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, не установлена. Биодоступность деферазирокса в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, выше на 36% по сравнению с деферазироксом в форме диспергируемых таблеток.

При применении деферазирокса в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, у здоровых добровольцев натошак вместе с пищей с низким содержанием жиров (<10% калорий) AUC и $C_{\max}$ незначительно снижались (на 11 и 16% соответственно); при применении с пищей с высоким содержанием жиров (>50% калорий) AUC и $C_{\max}$ возрастали (на 18 и 29% соответственно). Эффект повышения $C_{\max}$ вследствие смены лекарственной формы и применения с пищей, содержащей высокий процент жиров, может суммироваться, поэтому деферазирокс следует применять натошак или с легкой пищей.

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 уридиндифосфатглюкуронозилтрансферазы семейства 1, полипептид A1 (UGT1A1) и в

меньшей степени – с помощью уридиндифосфатглюкуронозилтрансферазы семейства 1, полипептид A3 (UGT1A3). *In vitro* не наблюдалось ингибирования метаболизма деферазирокса гидроксикарбамидом.

Элиминация

Деферазирокс и его метаболиты выводятся преимущественно через кишечник (84% дозы). Почечная экскреция деферазирокса и его метаболитов минимальна (8% дозы). Средний период полувыведения ($T_{1/2}$) варьирует от 8 до 16 ч. В экскреции деферазирокса с желчью участвуют транспортные белки MRP2 и MXR (BCRP).

Линейность (нелинейность)

$C_{\max}$ и AUC_{0-24} деферазирокса увеличиваются приблизительно линейно с повышением дозы в равновесном состоянии. При многократном введении экспозиция увеличивается с коэффициентом кумуляции 1,3–2,3.

Дети

Общая биодоступность деферазирокса у подростков (от 12 до <17 лет) и детей (от 2 до <12 лет) после однократного и многократного приема 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.

Пол

У женщин кажущийся клиренс деферазирокса умеренно ниже (на 17,5%), чем у мужчин. Поскольку дозирование корректируется индивидуально в зависимости от ответа, ожидается, что это не должно иметь клинических последствий.

Лица пожилого возраста (≥ 65 лет)

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

Почечная и печеночная недостаточность

У пациентов с нарушениями функции почек фармакокинетика деферазирокса не изучена. Повышение концентраций трансаминаз печени до 5-кратного превышения ВГН не влияло на фармакокинетику деферазирокса.

В ходе клинических исследований с использованием однократных доз деферазирокса в форме диспергируемых таблеток 20 мг/кг средняя величина экспозиции препарата повысилась на 16% у пациентов с незначительным нарушением функции печени (класс А по классификации Чайлд–Пью) и на 76% у пациентов с умеренным нарушением функции печени (класс В по классификации Чайлд–Пью) относительно показателей пациентов с нормальной функцией печени. У пациентов с незначительным или умеренным нарушением функции печени среднее значение $C_{\max}$ деферазирокса повысилось на 22%. У одного пациента с тяжелым нарушением функции печени (класс С по классификации Чайлд–Пью) величина экспозиции препарата повысилась в 2,8 раза (см. разделы 4.2 и 4.4).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

ДЕФЕРАЗИРОКС, 180 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Целлюлоза микрокристаллическая тип 102
Целлюлоза микрокристаллическая тип 101
Кросповидон
Коповидон VA64
Магния стеарат
Кремния диоксид коллоидный
Полоксамер 188

Пленочная оболочка:

Опадрай II 85F48105 белый [поливиниловый спирт; макрогол; тальк; титана диоксид]

ДЕФЕРАЗИРОКС, 360 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Целлюлоза микрокристаллическая тип 102
Целлюлоза микрокристаллическая тип 101
Кросповидон
Коповидон VA64
Магния стеарат
Кремния диоксид коллоидный
Полоксамер 188

Пленочная оболочка:

Опадрай II 85F48105 белый [поливиниловый спирт; макрогол; тальк; титана диоксид]

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержимое первичной упаковки

По 90 таблеток в банку полимерную (из полиэтилена высокого давления) для лекарственных средств, укупоренную крышкой полимерной (из полипропилена) с контролем первого вскрытия.

На банку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей или самоклеящуюся этикетку.

Каждую банку вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона коробочного.

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

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

АО «Р-Фарм», Российская Федерация
123154, г. Москва, ул. Берзарина, д. 19, к. 1
Телефон: +7 (495) 956-79-37
Факс: +7 (495) 956-79-38
E-mail: info@rpharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

АО «Р-Фарм», Российская Федерация
150061, Ярославская обл., г.о. г. Ярославль, г. Ярославль, ул. Громова, д. 15
Телефон/факс: +7 (4852) 40-30-20
E-mail: info@rpharm.ru

Представитель АО «Р-Фарм» в Республике Казахстан

ТОО «Р-Фарм Казахстан»
050059, Республика Казахстан, г. Алматы, пр. Аль-Фараби, 17/1, ПФЦ «Нурлы-Тау»,
блок 5Б, офис 18
Тел.: +7 (747) 376 26 63, факс: +7 (727) 325 02 00
E-mail: safety_KZ@rpharm.ru

Представитель АО «Р-Фарм» в Республике Беларусь

220035, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Тимирязева, д. 72, оф. 1210
Тел.: +375 33 357 58 65
E-mail: safety_BY@rpharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата ДЕФЕРАЗИРОКС доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети Интернет: <http://eec.eaeunion.org/>.