

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к специалистам 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 ПСК, 125 мг, таблетки диспергируемые

Деферазирокс ПСК, 250 мг, таблетки диспергируемые

Деферазирокс ПСК, 500 мг, таблетки диспергируемые

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: деферазирокс.

Деферазирокс ПСК, 125 мг, таблетки диспергируемые

Каждая таблетка содержит 125 мг деферазирока.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Деферазирокс ПСК, 250 мг, таблетки диспергируемые

Каждая таблетка содержит 250 мг деферазирока.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Деферазирокс ПСК, 500 мг, таблетки диспергируемые

Каждая таблетка содержит 500 мг деферазирока.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки диспергируемые.

Круглые, двояковыпуклые, со скошенными краями с двух сторон, белые или почти белые таблетки с мраморной поверхностью.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Деферазирокс ПСК показан для профилактики и лечения:

- хронической посттрансфузионной перегрузки железом у взрослых и детей в возрасте от 2 до 18 лет;

- хронической нетрансфузионной перегрузки железом у пациентов с талассемией у взрослых и детей в возрасте от 10 до 18 лет.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Хроническая посттрансфузионная перегрузка железом

Терапию препаратом Деферазирокс ПСК 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 (125 мг, 250 мг, 500 мг).

Начальная доза

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

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

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

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

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

Для пациентов, получающих терапию деферазироксом в лекарственной форме диспергируемые таблетки, при переводе на прием деферазирокса в виде таблеток, покрытых 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 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 Деферазирокс ПСК 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 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 (наблюдение 264 пациентов в среднем в течение года после увеличения дозы). При недостаточном контроле гемосидероза при применении препарата Деферазирокс ПСК 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 достижению 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 Деферазирокс ПСК.

У пациентов с незначительной степенью перегрузки железом или с незначительно повышенной концентрацией ферритина в плазме крови, риск токсического действия препарата Деферазирокс ПСК, 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

	Деферазирокс, таблетки диспергируемые	Деферазирокс, таблетки, покрытые пленочной оболочкой	Объем трансфузии	Концентрация ферритина в плазме крови
Стартовая доза	20 мг/кг в сутки	14 мг/кг в сутки	После трансфузии 20 единиц эритроцитной массы (около 100 мл/кг)	> 1000 мкг/мл
Альтернативная стартовая доза	30 мг/кг в сутки	21 мг/кг в сутки	> 14 мл/кг эритроцитной массы в месяц (около > 4	

(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)				
	Деферазирокс, таблетки диспергируемые	Деферазирокс, таблетки, покрытые пленочной оболочкой	Объем трансфузии	Концентрация ферритина в плазме крови
			единиц в месяц для взрослых)	
	10 мг/кг в сутки	7 мг/кг в сутки	< 7 мл/кг эритроцитной массы в месяц (около < 2 единиц в месяц для взрослых)	
Доза для пациентов с хорошим клиническим эффектом дефероксамина	Половина от величины дозы дефероксамина	Одна треть величины дозы дефероксамина		
Частота выполнения контрольных анализов крови			ежемесячно	
Целевой диапазон концентрации ферритина в плазме крови			500–1000 мкг/мл	
Коррекция дозы				
«Шаг» для коррекции каждые 3–6 месяцев	Увеличение дозы			
	5–10 мг/кг в сутки до 40 мг/кг в сутки	3,5–7 мг/кг в сутки до 28 мг/кг сутки		> 2500 мкг/л
	Уменьшение дозы			
	5–10 мг/кг в сутки до достижения цели терапии	3,5–7 мг/кг в сутки		
	У пациентов, получающих > 30 мг/кг в сутки	У пациентов, получающих > 21 мг/кг в сутки		< 2500 мкг/л
	При достижении целевой концентрации ферритина в плазме крови			500–1000 мкг/л

	Деферазирокс, таблетки диспергируемые	Деферазирокс, таблетки, покрытые плёночной оболочкой	Объем трансфузии	Концентрация ферритина в плазме крови
Максимальная доза	40 мг/кг в сутки	28 мг/кг в сутки		
Прерывание терапии				< 500 мкг/мл

Хроническая нетрансфузионная перегрузка железом у пациентов с талассемией

Хелаторная терапия препаратом Деферазирокс ПСК у данной категории пациентов 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 плёночной оболочкой, являются лекарственной формой деферазирока с большей биодоступностью по сравнению с деферазироксом в лекарственной форме диспергируемые таблетки.

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

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

Начальная доза

Рекомендуемая начальная суточная доза препарата Деферазирокс ПСК 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 поэтапное 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 Деферазирокс ПСК 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 Деферазирокс ПСК не должна превышать 10 мг/кг массы тела.

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

Прекращение лечения

Терапия препаратом Деферазирокс ПСК 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.

Подходы к определению и коррекции дозы деферазирокаса в зависимости от лекарственной формы при лечении нетрансфузионной перегрузки железом у пациентов с талассемией приведены в таблице 2.

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

	Деферазирокс, диспергируемые таблетки	Деферазирокс, таблетки, покрытые пленочной оболочкой	СЖП		Концентрация ферритина в плазме крови
Стартовая доза	10 мг/кг в сутки	7 мг/кг в сутки	≥ 5 мг Fe/г сухого вещества печени	или	> 800 мкг/л
Коррекция дозы					
Увеличение дозы					
«Шаг» для коррекции и каждые 3–6 месяцев	5–10 мг/кг в сутки	3,5–7 мг/кг в сутки	≥ 7 мг Fe/г сухого вещества печени	или	>2000 мкг/л
Уменьшение дозы					
	5–10 мг/кг в сутки	3,5–7 мг/кг в сутки	< 7 мг Fe/г сухого вещества печени	или	≤ 2000 мкг/л
Максимальная доза	20 мг/кг в сутки	14 мг/кг в сутки			
	10 мг/кг в сутки	7 мг/кг в сутки	Не определено	и	≤ 2000 мкг/л
Прерывание терапии			< 3 мг Fe/г сухого	или	< 300 мкг/л

			вещества печени		
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 диспергируемые таблетки	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

Лица пожилого возраста

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

Пациенты с почечной недостаточностью

Необходимо с осторожностью применять препарат Деферазирокс ПСК 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, у пациентов с дегидратацией или тяжелыми инфекциями.

Применение препарата противопоказано у пациентов с расчетным клиренсом креатинина ниже 60 мл/мин (см. разделы 4.3 и 4.4).

Не требуется коррекции начальной дозы у пациентов с нарушениями 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 печеночной недостаточностью

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

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

Дети

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.

Посттрансфузионная перегрузка железом

Режим дозирования у детей от 2 до 17 лет не отличается от взрослых.

Безопасность и эффективность деферазирокса у детей в возрасте от 0 до 2 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Хроническая нетрансфузионная перегрузка железом у пациентов с талассемией

Безопасность и эффективность деферазирокса у детей в возрасте от 0 до 10 лет не установлена. Данные отсутствуют.

Способ применения

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

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

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 Деферазирокс ПСК растворяется медленно с образованием пены, таблетки диспергируемые не рекомендуется разводить в газированных напитках или молоке.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к фармацевтическим субстанциям или к любым вспомогательным веществам, перечисленным в разделе 6.1.
- Клиренс креатинина <60 мл/мин или концентрация креатинина в плазме 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 малоэффективна вследствие быстрого прогрессирования заболевания.
- Нарушения функции печени тяжелой степени (класс C по классификации Чайлд-Пью).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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

При применении неадекватно высокой дозы препарата Деферазирокс ПСК у пациентов с низкой степенью перегрузки железом или при незначительном повышении концентрации ферритина в сыворотке крови токсическое действие препарата может возрастать.

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

Нарушение функции почек

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

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

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

У взрослых пациентов суточную дозу препарата Деферазирокс ПСК 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 показатель клиренса креатинина достигает показателей меньше НГН (менее 90 мл/мин) и/или при двух последовательных исследованиях концентрация креатинина в плазме крови превышает возрастную верхнюю границу нормы (ВГН).

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

Учитывая повышенный риск развития осложнений при применении препарата Деферазирокс ПСК 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 клиренс креатинина у пациентов данной категории еженедельно в течение первого месяца терапии, а затем ежемесячно. Рекомендуются дважды определить концентрацию креатинина в плазме крови перед началом терапии. Далее рекомендуется определять концентрацию креатинина в плазме крови, клиренс креатинина (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 Деферазирокс ПСК, а затем ежемесячно. При применении препарата Деферазирокс ПСК 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 аминоацидурия (показатели следует контролировать по необходимости).

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

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

Рекомендации по контролю функции почек приведены в таблице 4.

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

Таблица 4. Рекомендации по контролю функции почек при терапии препаратом Деферазирокс ПСК

	Концентрация креатинина в плазме крови		Клиренс креатинина
Перед началом терапии	Дважды (2 раза)	и/или	Дважды (2 раза)
Применение противопоказано	Превышение возрастной ВГН > 2 раза	или	< 60 мл/мин
Дальнейший 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 деферазирока на 10 мг/кг в виде диспергируемых таблеток или на 7 мг/кг в виде таблеток, покрытых пленочной оболочкой при выявлении нижеуказанных отклонений показателей функции почек в двух повторных определениях при отсутствии связи с иными причинами, кроме применения препарата:			
Взрослые	> 33 % по сравнению со средними показателями до лечения (без прогрессирования)	и	< НГН (< 90 мл/мин)
Дети	> возрастной ВГН	и/или	< НГН (< 90 мл/мин)
Следует прервать терапию в случае, если после уменьшения дозы:			
Взрослые и дети	Сохраняется > 33 % по сравнению со средними показателями до лечения	и/или	< НГН (90 мл/мин)

Нарушение функции печени

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

Рекомендуется проводить предварительный, в первый месяц – двукратный, и далее ежемесячный контроль функции печени (активность «печеночных» трансаминаз, концентрация билирубина, активность щелочной фосфатазы). При прогрессировании повышения активности «печеночных» трансаминаз, не связанном с какими-либо другими причинами, терапию препаратом Деферазирокс ПСК следует прервать. Непосредственно после определения причины биохимических изменений или после нормализации показателей можно рассмотреть вопрос об осторожном возобновлении терапии препаратом Деферазирокс

ПСК в более низкой дозе с последующим постепенным ее повышением. При применении деферазирокса 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 деферазирокса в качестве дополнительного или потенцирующего фактора не может быть исключена. Не рекомендуется применять препарат Деферазирокс ПСК у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С 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 Деферазирокс ПСК по поводу тяжелой перегрузки железом.

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

Нарушение со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)

При применении препарата как у взрослых, так и у детей возможно развитие таких серьезных осложнений со стороны пищеварительной системы, как желудочно-кишечное кровотечение, язвенное поражение желудка и двенадцатиперстной кишки. Отмечались редкие случаи кровотечения из органов ЖКТ с летальным исходом, особенно у пациентов пожилого возраста с тяжелыми гематологическими онкологическими заболеваниями и/или низким количеством тромбоцитов.

У некоторых пациентов отмечалось множественное язвенное поражение органов ЖКТ.

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

Гематологические нарушения

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

Применение препарата Деферазирокс ПСК 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 Деферазирокс ПСК 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 Деферазирокс ПСК 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, токсического эпидермального некролиза (синдром Лайелла), а также лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдрома). Пациента необходимо обучить распознаванию симптомов и признаков тяжелых кожных лекарственных реакций, а также следует тщательно наблюдать. При подозрении на развитие указанных состояний прием препарата следует прекратить незамедлительно; возобновлять терапию препаратом не следует.

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

Вспомогательные вещества

Деферазирокс ПСК, 125 мг, 250 мг, таблетки диспергируемые

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на таблетку, то есть, по сути, не содержит натрия.

Деферазирокс ПСК, 500 мг, таблетки диспергируемые

Данный препарат содержит 1,76 ммоль (или 40,536 мг) натрия на таблетку. Это эквивалентно 2 % от рекомендуемого для взрослого человека максимального ежедневного поступления соли с пищей.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Лекарственные средства, способные снижать системную экспозицию деферазирока

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

Колестирамин также 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, отмечалась снижение системной биодоступности последнего на 17 %. В клинической практике данный эффект может быть более выраженным. Таким образом, следует с осторожностью принимать препарат Деферазирокс ПСК с препаратами, метаболизирующимися с участием изофермента CYP3A4 (например, циклоспорином, симвастатином, гормональными контрацептивами, бепридилом, 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 площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) и максимальной концентрации (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 CYP1A2

У здоровых добровольцев при одновременном применении деферазирокса (повторный прием в дозе 30 мг/кг в сутки) с субстратом изофермента CYP1A2 теофиллином (однократный прием по 120 мг), отмечалось увеличение AUC последнего на 84 %. При однократном применении C_{max} теофиллина не менялась, однако, при длительном применении возможно увеличение данного показателя. Одновременное применение препарата Деферазирокс ПСК с теофиллином является нежелательным, однако если эти препараты применяются одновременно, то необходим тщательный контроль концентрации теофиллина в крови с возможным снижением его дозы.

Не следует исключать возможность взаимодействия деферазирокса с другими субстратами изофермента CYP1A2.

Взаимодействие с бусульфаном

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

Другие взаимодействия

У здоровых добровольцев не наблюдалось взаимодействия деферазирокса с дигоксином.

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

Специальных исследований по одновременному применению деферазирока с алюминийсодержащими антацидными препаратами не проводилось. Хотя деферазирока обладает более низким сродством к алюминию, чем к железу, препарат Деферазирока ПСК не следует принимать одновременно с алюминийсодержащими антацидными препаратами.

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

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Фертильность

В исследованиях на животных влияние деферазирока на фертильность не обнаружено.

Беременность

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

Лактация

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

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

Изучение влияния деферазирока на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не проводилось. При применении препарата Деферазирока ПСК и 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 нежелательными реакциями, о которых сообщалось при длительной терапии деферазироком, у взрослых и детей, включали в себя нарушения со стороны ЖКТ (26 %), главным образом тошнота, рвота, диарея, боль в животе, и дерматологические нарушения (7 %) – кожная сыпь. Эти реакции являются дозозависимыми, в основном слабо или умеренно выраженными, имеют транзиторный характер и в большинстве случаев разрешаются самостоятельно даже при продолжении лечения. Незначительное непрогрессирующее увеличение концентрации

креатинина в сыворотке крови, в основном в пределах границ нормы, наблюдалось почти у 36 % пациентов, было дозозависимым и зачастую разрешалось самостоятельно; возможно уменьшение концентрации креатинина в сыворотке крови при уменьшении дозы препарата.

У пациентов с хронической посттрансфузионной перегрузкой железом в 2 % случаев отмечалось повышение активности «печеночных» трансаминаз, не зависящее от дозы препарата. У большинства пациентов повышение активности «печеночных» трансаминаз наблюдалось до начала лечения препаратом. Нечасто (0,3 %) наблюдалось повышение активности «печеночных» трансаминаз более чем в 10 раз выше ВГН, позволяющее предположить развитие гепатита. В клиническом исследовании у пациентов с талассемией и перегрузкой железом, в котором пациенты получали деферазирокс в дозе 10 мг/кг массы тела, наиболее частыми нежелательными реакциями были диарея (9,1 %), сыпь (9,1 %), тошнота (7,3 %). Увеличение концентрации креатинина в сыворотке крови и снижение клиренса креатинина 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 нежелательных реакций использованы следующие критерии (согласно классификации Всемирной организации здравоохранения): очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\,000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

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.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

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 ≥ 2 раз 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.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

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.

Особые группы пациентов

Пациенты с печеночной недостаточностью

При применении препарата 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.

Пациенты с почечной недостаточностью

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, непредвиденных 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 (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 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

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

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

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

Телефон: +375 (17) 242-00-29

Факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: <https://www.rceth.by>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, район Байконур, г. Астана, ул. А. Иманова, д. 13, БЦ «Нурсаулет 2»

Телефон: +7 (7172) 235-135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт: <http://www.ndda.kz>

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве
Здравоохранения Кыргызской Республики

Адрес: 720044, Чуйская область, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Телефон: +996 (312) 21-92-86

Электронная почта: vigilance@dlsmi.kg

Сайт: <https://www.dlsmi.kg>

Республика Армения

ГНКО «Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий»

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса 49/5

Телефоны: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05

Электронная почта: vigilance@pharm.am

Сайт: <http://pharm.am>

4.9. Передозировка

Симптомы

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

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

Лечение

Индуктирование рвоты или промывание желудка; симптоматическая терапия.

Специфического антидота для деферазирокса не существует.

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. Препарат усиливает экскрецию железа, преимущественно через кишечник. Деферазирокс обладает низким сродством к цинку и меди, и не вызывает стойкого снижения содержания этих металлов в сыворотке крови.

Фармакодинамические эффекты

В исследовании обмена железа у взрослых пациентов с β -талассемией с посттрансфузионной перегрузкой железом (Fe) при применении деферазирока в суточных дозах 10 мг/кг, 20 мг/кг и 40 мг/кг 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 деферазирока было изучено у взрослых пациентов и детей ≥ 2 лет с хронической посттрансфузионной перегрузкой железом. Основные заболевания, требующие регулярных гемотрансфузий, включали: β -талассемию, серповидно-клеточную анемию, и другие врожденные и приобретенные анемии (миелодиспластические синдромы, врожденная гипопластическая анемия Даймонда-Блэкфана, приобретенная апластическая анемия и другие редкие формы анемий).

Ежедневное применение деферазирока 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 деферазирока у пациентов с перегрузкой железом и при других типах анемий. Применение деферазирока 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 (время поперечной релаксации ($T2^*$) <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 деферазирока 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 деферазироксом 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. В дополнение, терапия деферазироксом в дозе 10 мг/кг массы тела в течение 1 года ведет к снижению концентрации ферритина в плазме 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

Дефэразирокс в виде диспергируемых таблеток хорошо всасывается после приема внутрь, среднее время достижения максимальной концентрации в плазме крови составляет около 1,5–4 ч. Абсолютная биодоступность дефэразирока при приеме внутрь составляет около 70 % по сравнению с внутривенным введением.

При приеме во время еды биодоступность дефэразирока увеличивается в различной степени, поэтому препарат Дефэразирокс ПСК необходимо принимать натощак 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 дефэразирока умеренно (приблизительно 13–25 %) увеличивалась при приеме за 30 мин до приема пищи с нормальным или высоким содержанием жиров.

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

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, являются лекарственной формой дефэразирока с большей биодоступностью по сравнению с дефэразироксом в лекарственной форме таблетки диспергируемые. Дефэразирокс в таблетках, покрытых пленочной оболочкой, в дозировке 360 мг эквивалентен 500 мг дефэразирока в диспергируемых таблетках в отношении AUC, определяемой натощак. $C_{\max}$ увеличивалась на 30 %, однако клинически значимых эффектов выявлено не было.

Распределение

Дефэразирокс в высокой степени связывается с белками плазмы крови (99 %), почти исключительно с альбумином; имеет относительно небольшой кажущийся объем распределения – около 14 л у взрослых.

Биотрансформация

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

Дефэразирокс 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 дефэразирока, опосредуемый изоферментами цитохрома P450, выражен в небольшой степени (около 8 %).

In vitro не наблюдалось ингибирования метаболизма дефэразирока гидроксикарбамидом.

Элиминация

Дефэразирокс и его метаболиты выводятся преимущественно через кишечник (84 % дозы). Почечная экскреция дефэразирока и его метаболитов в минимальна (8 % дозы). Средний период полувыведения варьирует от 8 до 16 ч.

Линейность (нелинейность)

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

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

У пациентов данной возрастной группы фармакокинетика деферазирокса не изучалась.

Пациенты с печеночной недостаточностью

У пациентов с нарушениями функции почек фармакокинетика деферазирокса не изучалась.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Средняя AUC деферазирокса у пациентов с нарушениями функции печени класса А и В (по классификации Чайлд-Пью) было выше, чем у пациентов с нормальной функцией печени на 16 % и 76 %, соответственно.

Средняя $C_{\max}$ у пациентов с нарушениями функции печени легкой и средней степени тяжести превышала на 22 % значение данного показателя у пациентов с нормальной функцией печени.

Повышение активности печеночных трансаминаз до 5 раз по сравнению с ВГН не оказывает влияния на фармакокинетику деферазирокса.

Дети

Общая биодоступность деферазирокса у детей (от 2 до 12 лет) и подростков (от 12 до 17 лет) после однократного и многократного применения 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 устанавливают индивидуально.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Микrokристаллическая целлюлоза (тип 101)

Микrokристаллическая целлюлоза (тип 102)

Кросповидон

Натрия лаурилсульфат

Повидон К 30

Кремния диоксид коллоидный

Магния стеарат

Натрия хлорид

6.2. Несовместимость

Не применимо.

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 содержание упаковки

Таблетки диспергируемые 125 мг, 250 мг и 500 мг.

По 7 диспергируемых таблеток в блистер из поливинилхлорида/поливинилиденхлорида и алюминия.

По 4 или 12 блистеров вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

По 28 или 84 диспергируемых таблеток в банку из полиэтилена высокой плотности, укупоренную крышкой закручивающейся из полиэтилена высокой плотности, с индукционным вкладышем из комбинированного материала картон/воск/алюминий/полиэтилен. Банка содержит фасованный в фильтр-бумагу силикагель. На банку наклеивают этикетку.

По 1 банке вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

На пачку картонную может быть нанесена этикетка контроля первого вскрытия.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ПСК Фарма»

141983, Московская обл., г.о. Дубна, г. Дубна, ул. Программистов, д. 5, стр. 1

Телефон: +7 (499) 400 16 99; +7 (496) 218 19 19

Электронная почта: officel@rusbiopharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ПСК Фарма»

Адрес: 141983, Московская обл., г.о. Дубна, г. Дубна, ул. Программистов, д. 5, стр. 1

Телефон: +7 (800) 234 16 99

Электронная почта: pv@rusbiopharm.ru

Республика Беларусь

ООО «ФармАссистенс»

Адрес: 220131, г. Минск, ул. Гамарника 30, офис 404 (6 этаж)

Телефон: +375 29 640 42 86

Электронная почта: pv@pharmassistance.by

Республика Казахстан

ТОО АЛДИМЕД

Адрес: 050051, г. Алматы, микрорайон Самал 1, дом 1

Телефон: +7-727-263-27-34

Электронная почта: aldimed@mail.ru

Кыргызская Республика

ОсОО «ФармаРег»

720001, г. Бишкек, ул. Токтогула, 130

Телефон: +996 (312) 25-74-79

Электронная почта: pharmareg@pharmareg.pro, pharmareg2@pharmareg.pro

Республика Армения

ООО «Рудийум Трейдинг»

Адрес: 0056, г. Ереван, ул. Кочарян, д. 18/52

Телефон: +3 749 566 36 68

Электронная почта: rudiumtrading@gmail.com

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Деферазирокс ПСК доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC.