

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-ХИМРАР, 125 мг, таблетки диспергируемые
ДЕФЕРАЗИРОКС-ХИМРАР, 250 мг, таблетки диспергируемые
ДЕФЕРАЗИРОКС-ХИМРАР, 500 мг, таблетки диспергируемые

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: деферазирокс

ДЕФЕРАЗИРОКС-ХИМРАР, 125 мг, таблетки диспергируемые
Каждая таблетка диспергируемая содержит 125 мг деферазирока.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 71,54 мг, лактозы моногидрат (SuperTab® 14SD) – 63,30 мг (см. раздел 4.4).

ДЕФЕРАЗИРОКС-ХИМРАР, 250 мг, таблетки диспергируемые
Каждая таблетка диспергируемая содержит 250 мг деферазирока.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 143,08 мг, лактозы моногидрат (SuperTab® 14SD) – 126,60 мг (см. раздел 4.4).

ДЕФЕРАЗИРОКС-ХИМРАР, 500 мг, таблетки диспергируемые
Каждая таблетка диспергируемая содержит 500 мг деферазирока.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 286,15 мг, лактозы моногидрат (SuperTab® 14SD) – 253,20 мг (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки диспергируемые

Круглые, плоскоцилиндрические таблетки белого или почти белого цвета с фаской по краям.

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

- ДЕФЕРАЗИРОКС-ХИМРАР показан взрослым и детям в возрасте от 2 лет и старше для лечения хронической посттрансфузионной перегрузки железом.
- ДЕФЕРАЗИРОКС-ХИМРАР показан взрослым и детям в возрасте 10 лет и старше для лечения хронической нетрансфузионной перегрузки железом у пациентов с талассемией.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Начинать и осуществлять лечение препаратом ДЕФЕРАЗИРОКС-ХИМРАР должен врач, имеющий опыт в лечении хронической перегрузки железом, только после оценки возможного риска и пользы хелаторной терапии.

Режим дозирования

Хроническая посттрансфузионная перегрузка железом

Рекомендуется начинать лечение 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 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 эритроцитной 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).

При переводе с таблеток, покрытых пленочной оболочкой, на диспергируемые таблетки доза диспергируемых таблеток должна быть на 40 % выше дозы таблеток, покрытых пленочной оболочкой, и округлена до ближайшей целой таблетки.

Соответствующие дозы для обеих лекарственных форм приводятся в таблице ниже.

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

	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой	Диспергируемые таблетки	Объем трансфузии	Концентрация ферритина в сыворотке крови
Начальная доза	14 мг/кг/сутки	20 мг/кг/сутки	После трансфузии 20 единиц эритроцитной массы (около 100 мл/кг) или	>1000 мкг/л
Альтернативная начальная доза	21 мг/кг/сутки	30 мг/кг/сутки	>14 мл/кг/месяц эритроцитной массы (примерно >4 единиц в месяц для взрослого пациента)	
	7 мг/кг/сутки	10 мг/кг/сутки	<7 мл/кг/месяц эритроцитной массы (примерно <2 единиц в месяц для взрослого пациента)	
Для пациентов,	Одна треть дозы	Половина дозы		

получающих эффективное лечение дефероксамином	дефероксамина	дефероксамина			
Мониторинг			Ежемесячно		
Целевой диапазон концентрации ферритина в плазме крови			500–1000 мкг/л		
Этапы коррекции (каждые 3–6 месяцев)	Увеличение дозы				
	3,5–7 мг/кг/сутки до 28 мг/кг/сутки	5–10 мг/кг/сутки до 40 мг/кг/сутки			>2500 мкг/л
	Уменьшение дозы				
	3,5–7 мг/кг/сутки у пациентов, получающих дозы >21 мг/кг/сутки	5–10 мг/кг/сутки у пациентов, получающих дозы >30 мг/кг/сутки			<2500 мкг/л
	При достижении целевой концентрации ферритина в сыворотке крови				500–1000 мкг/л
Максимальная доза	28 мг/кг/сутки	40 мг/кг/сутки			
Прерывание терапии					<500 мкг/л

Начальная доза

Рекомендуемая начальная суточная доза диспергируемых таблеток ДЕФЕРАЗИРОКС-ХИМРАР составляет 20 мг/кг массы тела.

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

Для пациентов, получающих менее 7 мл/кг/месяц эритроцитной массы (приблизительно менее 2-х единиц крови в месяц для взрослых), с целью поддержания нормального содержания железа в организме может быть рассмотрено применение альтернативной начальной суточной дозы 10 мг/кг. 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 на фоне лечения дефероксамином начальная доза препарата ДЕФЕРАЗИРОКС-ХИМРАР 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-ХИМРАР можно начинать с 20 мг/кг в сутки). Если после вышеописанного расчета суточная доза составляет менее 20 мг/кг массы тела, необходимо контролировать ответ у пациента и рассмотреть возможность повышения дозы, если не удастся достичь достаточной эффективности (см. раздел 5.1).

Подбор дозы

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

При неэффективности лечения препаратом в дозе 30 мг/кг массы тела (концентрация ферритина сыворотки сохраняется на уровне ≥ 2500 мкг/л), дозу следует увеличить до 40 мг/кг массы тела. Не рекомендуется применение дозы более 40 мг/кг поскольку опыт применения препарата в более высоких дозах ограничен. При недостаточном контроле гемосидероза при применении деферазирокса в дозах до 30 мг/кг дальнейшее повышение дозы (до максимальной дозы 40 мг/кг) может не привести к адекватному контролю, следует рассмотреть возможность применения альтернативных методов лечения. При отсутствии удовлетворительного контроля при применении доз выше 30 мг/кг, поддерживающая терапия подобными дозами осуществляться не должна и следует по возможности рассмотреть альтернативные варианты лечения. Применение доз выше 40 мг/кг не рекомендуется, так как опыт применения деферазирокса в более высоких дозах ограничен (см. раздел 5.1).

У пациентов, получающих дозы более 30 мг/кг при достижении контроля (то есть уровни ферритина сыворотки крови постоянно ниже 2500 мкг/л с тенденцией к снижению с течением времени), следует рассмотреть этапное снижение дозы с шагом 5–10 мг/кг.

При достижении целевой концентрации ферритина сыворотки крови (обычно от 500 мкг/л до 1000 мкг/л) необходимо предусмотреть постепенное (с шагом 5–10 мг/кг) 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 постоянно ниже 500 мкг/л, следует рассмотреть вопрос о прерывании терапии препаратом ДЕФЕРАЗИРОКС-ХИМРАР (см. раздел 4.4).

Хроническая нетрансфузионная перегрузка железом у пациентов с талассемией

Хелаторная терапия деферазироксом 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 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). При переводе с таблеток, покрытых пленочной оболочкой, на диспергируемые таблетки доза диспергируемых таблеток должна быть на 40 % выше дозы таблеток, покрытых пленочной оболочкой, и округлена до ближайшей целой таблетки.

Соответствующие дозы для обеих лекарственных форм приводятся в таблице 2.

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

	Таблетки, покрытые пленочной	Диспергируемые таблетки	Содержание железа в печени (СЖП) *	Концентрация ферритина в сыворотке

	оболочкой		крови		
Начальная доза	7 мг/кг/сутки	10 мг/кг/сутки	≥5 мг Fe/г сухого вещества печени	или	>800 мкг/л
Мониторинг					Ежемесячно
Этапы коррекции (каждые 3–6 месяцев)	Увеличение дозы				
	3,5–7 мг/кг/сутки	5–10 мг/кг/сутки	≥7 мг Fe/г сухого вещества печени	или	>2000 мкг/л
	Уменьшение дозы				
	3,5–7 мг/кг/сутки	5–10 мг/кг/сутки	<7 мг Fe/г сухого вещества печени	или	≤2000 мкг/л
Максимальная доза	14 мг/кг/сутки	20 мг/кг/сутки			
	7 мг/кг/сутки	10 мг/кг/сутки			
	Для взрослых Для детей		Не определено	и	≤2000 мкг/л
Прерывание терапии			<3 мг Fe/г сухого вещества печени	или	<300 мкг/л
Возобновление терапии			Не рекомендовано		

Начальная доза

Рекомендуемая начальная суточная доза препарата ДЕФЕРАЗИРОКС-ХИМРАР составляет 10 мг/кг массы тела.

Подбор дозы

Рекомендуется ежемесячно контролировать концентрацию ферритина в сыворотке крови с целью оценки реакции пациента на проводимую терапию и для минимизации риска избыточного хелатирования (см. раздел 4.4). Каждые 3–6 месяцев возможно пошаговое увеличение дозы препарата на 5–10 мг/кг.

Коррекция дозы возможна при сохранении СЖП на уровне ≥ 7 мг Fe/г сухого вещества печени или сохраняющейся (без тенденции к снижению) концентрации ферритина в сыворотке крови >2000 мкг/л и при хорошей переносимости терапии. Применение препарата ДЕФЕРАЗИРОКС-ХИМРАР у пациентов с талассемией в дозе более 20 мг/кг массы тела не рекомендовано (из-за недостатка данных по эффективности и безопасности применения в данной дозировке).

У пациентов с концентрацией ферритина в сыворотке крови ≤ 2000 мкг/л без определения СЖП доза препарата ДЕФЕРАЗИРОКС-ХИМРАР 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-ХИМРАР при достижении СЖП ≤ 7 мг Fe/г сухого вещества печени или концентрации ферритина ≤ 2000 мкг/л.

Прекращение терапии

Терапия препаратом ДЕФЕРАЗИРОКС-ХИМРАР 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 возобновление терапии не может быть рекомендовано.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты (в возрасте ≥ 65 лет)

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

Дети

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 пациента на проводимую терапию и для минимизации риска избыточного хелатирования (см. раздел 4.4). При расчете дозы следует учитывать изменение массы тела детей 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 10 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 уровень ферритина в сыворотке составляет ≤ 800 мкг/л.

Дети от рождения до 23 месяцев

Безопасность и эффективность деферазирокса у детей от рождения до 23 месяцев не установлена. Данные отсутствуют.

Пациенты с нарушением функции почек

Деферазирокс не изучался у пациентов с нарушением функции почек, поэтому применение препарата противопоказано у пациентов с расчетным значением клиренса креатинина < 60 мл/мин (см. разделы 4.3 и 4.4).

Пациенты с нарушением функции печени

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

Контроль функции печени следует проводить перед началом лечения, каждые 2 недели во время первого месяца лечения и далее ежемесячно (см. раздел 4.4).

Способ применения

Для приема внутрь.

Диспергируемые таблетки ДЕФЕРАЗИРОКС-ХИМРАР следует принимать 1 раз/сутки на голодный желудок не позднее чем за 30 минут до еды, желательно в одно и то же время ежедневно (см. разделы 4.5 и 5.2).

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

Запрещается разжевывать или проглатывать таблетки целиком (см. раздел 4.2).

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

4.3. Противопоказания

- повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому вспомогательному веществу препарата, перечисленных в разделе 6.1;
- пациенты с клиренсом креатинина <60 мл/мин или концентрацией 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 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);
- редкие наследственные нарушения, связанные с непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией;
- опыт применения деферазирокса у детей младше 2-х лет отсутствует.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

При применении неадекватно высокой дозы деферазирокса 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.

С осторожностью

С осторожностью применять у пожилых пациентов в возрасте >65 лет; у пациентов с концентрацией креатинина сыворотки крови выше возрастной нормы, особенно при наличии дополнительных факторов риска, таких как одновременное применение препаратов, способных вызывать нарушения функции почек; дегидратация или тяжелые

инфекции; у пациентов с нарушениями функции печени (применение деферазирокса у данной категории пациентов не изучено); при одновременном применении с антикоагулянтами и другими лекарственными средствами, обладающими ulcerогенным действием (нестероидными противовоспалительными препаратами, глюкокортикостероидами, бисфосфонатами для приема внутрь); у пациентов со снижением количества тромбоцитов $<50 \times 10^9/\text{л}$.

Функция 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 двух третей пациентов, у которых выявлялось повышение уровня креатинина в сыворотке, данный показатель возвращался на уровень ниже 33 % без корректировки 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 уровня 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/месяц эритроцитарной массы или <2 единиц/месяц для взрослых). 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.

Рекомендуется оценивать уровень креатинина в сыворотке перед началом лечения двукратно. Уровень креатинина в сыворотке, клиренс креатинина (оцениваемый по формуле Кокрофта-Голта или по формуле MDRD (модификация диеты при заболеваниях почек) у взрослых и по формуле Шварца у детей) и/или уровень цистатина С в плазме крови должны отслеживаться перед началом лечения, раз в неделю в первый месяц после начала терапии или коррекции дозы деферазирокса и далее раз в месяц. Пациенты с ранее существующими патологиями почек и пациенты, получающие лекарственные препараты, которые подавляют функцию почек, могут иметь больший риск осложнений. Следует соблюдать осторожность и поддерживать адекватную гидратацию у пациентов, у которых возникает диарея или рвота.

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

показаниям следует контролировать кислотно-щелочной баланс. При развитии метаболического ацидоза следует рассмотреть возможность отмены терапии препаратом. У пациентов, принимающих деферазирокс, в особенности у детей, отмечались постмаркетинговые случаи тяжелых форм почечной тубулопатии (такие как синдром Фанкони) и почечная недостаточность, связанные с изменениями сознания в контексте гипераммонемической энцефалопатии. Рекомендуется учитывать гипераммонемическую энцефалопатию и уровни аммиака, измеряемые у пациентов, у которых развиваются необъяснимые изменения психического статуса при лечении деферазироксом.

Таблица 3. Коррекция дозы и прерывание терапии при мониторинге функции почек

		Креатинин сыворотки		Клиренс креатинина
До начала терапии		Двукратно (2x)	и	Однократно (1x)
Применение противопоказано				<60 мл/мин
Мониторинг				
— В первый месяц после начала терапии или изменения дозы (включая переход пациента на другую лекарственную форму)		1 раз в неделю	и	1 раз в неделю
— В последующем		1 раз в месяц	и	1 раз в месяц
Уменьшение суточной дозы на 10 мг/кг/сутки (в форме диспергируемых таблеток), <i>если следующие показатели функции почек наблюдаются на протяжении двух визитов подряд и не могут быть объяснены другими причинами</i>				
Взрослые пациенты	>33 % выше среднего значения до начала лечения	и		Снижение <НГН * (<90 мл/мин)
Дети	>ВГН **, соответствующей возрасту	и/или		Снижение <НГН * (<90 мл/мин)
После снижения дозы, приостановки лечения, если:				
Взрослые пациенты и дети	Сохранение показателей >33 % выше среднего значения до начала лечения	и/или		Снижение <НГН * (<90 мл/мин)

* НГН: нижняя граница нормы.

** ВГН: верхняя граница нормы.

Лечение может быть возобновлено 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 в сыворотке крови, фосфатов, магния или солей мочевой кислоты, фосфатурия или аминокацидурия (показатели следует контролировать по необходимости).

Почечная тубулопатия отмечалась преимущественно у детей и подростков с бета-талассемией, получавших деферазирокс.

Пациенты должны быть направлены к нефрологу и следует рассмотреть вопрос о дальнейшем специализированном обследовании (например, биопсии почек) если, несмотря на снижение дозы и прекращение лечения, возникают следующие явления:

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

Функция печени

У пациентов, принимавших деферазирокс, наблюдалось повышение уровня маркеров функции печени. В пострегистрационном периоде применения отмечались случаи печеночной недостаточности, некоторые из них были с летальным исходом. У пациентов, получавших деферазирокс, в особенности у детей могут возникать тяжелые формы, связанные с изменениями сознания в контексте гипераммонемической энцефалопатии. Рекомендуется учитывать гипераммонемическую энцефалопатию и измерять уровень аммиака у пациентов, у которых развиваются необъяснимые изменения психического статуса при лечении деферазироксом. Следует проявлять особое внимание в отношении поддержания соответствующего уровня гидратации у пациентов, которые испытывают проблемы с обезвоживанием (такие как диарея или рвота), 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 деферазирокса как сопутствующего или усугубляющего фактора не может быть исключена (см. раздел 4.8).

Рекомендуется оценивать уровни сывороточных трансаминаз, билирубина и щелочной фосфатазы до начала терапии, каждые 2 недели в течение первого месяца и раз в месяц в последующем. Если наблюдается устойчивое и прогрессирующее повышение уровней трансаминаз в сыворотке крови, которое не может быть объяснено другими причинами, терапия деферазироксом должна быть прервана. После выяснения причины отклонения функциональных печеночных проб или после нормализации уровней указанных показателей может быть рассмотрено осторожное возобновление терапии в более низкой дозе с последующим постепенным увеличением дозы.

Применение деферазирокса не рекомендуется у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью) (см. раздел 5.2).

Таблица 4. Краткие рекомендации по мониторингу безопасности

Исследование	Частота
Уровень креатинина в сыворотке	<p>Дважды до начала терапии.</p> <p>Раз в неделю в первый месяц терапии и в первый месяц после изменения дозы (включая переход с одной лекарственной формы на другую).</p> <p>Раз в месяц впоследствии.</p>
Клиренс креатинина и/или уровень цистатина С в плазме	<p>Перед началом терапии.</p> <p>Раз в неделю в первый месяц терапии и в первый месяц после изменения дозы (включая переход с одной лекарственной формы на другую).</p>

	Раз в месяц впоследствии.
Протеинурия	Перед началом терапии. Раз в месяц впоследствии.
Другие показатели функции почечных канальцев (например, глюкозурия у пациентов без диабета и низкий уровень калия, фосфатов, магния или уратов сыворотки, фосфатурия, аминокислотурия)	По мере необходимости.
Уровень сывороточных трансаминаз, билирубина, щелочной фосфатазы	Перед началом терапии. Раз в 2 недели в первый месяц терапии. Раз в месяц впоследствии.
Исследование слуха и органов зрения	Перед началом терапии. Раз в год впоследствии.
Масса тела, рост и половое созревание	Перед началом терапии. Раз в год впоследствии у педиатрических пациентов.

У пациентов с короткой ожидаемой продолжительностью жизни (например, с миелодиспластическими синдромами высокого риска), особенно при сопутствующих заболеваниях, которые могут повышать риск нежелательных явлений, преимущества терапии деферазироксом могут быть ограничены и риск может превышать пользу. Таким образом, лечение деферазироксом у подобных пациентов не рекомендуется.

Следует соблюдать осторожность у пожилых пациентов по причине более высокой частоты нежелательных реакций (в частности, диареи).

Данные у детей с трансфузионно независимой талассемией весьма ограничены (см. раздел 5.1). Таким образом, при терапии деферазироксом требуется проводить тщательный мониторинг для выявления нежелательных реакций и для отслеживания концентрации железа в организме у 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 в верхних отделах желудочно-кишечного тракта. У некоторых пациентов наблюдались множественные язвы (см. раздел 4.8). Были сообщения о язвах, осложнившихся перфорацией желудочно-кишечного тракта. Также были сообщения о летальных желудочно-кишечных кровотечениях, особенно у пожилых пациентов, у которых были гематологические онкологические заболевания и/или низкое содержание тромбоцитов. Врачи и пациенты должны сохранять особую настороженность в отношении признаков и симптомов язв и кровотечений в желудочно-кишечном тракте во время терапии деферазироксом. В случае развития язвы или кровотечения желудочно-кишечного тракта применение деферазирокса 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 (нестероидные противовоспалительные препараты), кортикостероиды или пероральные бисфосфонаты, антикоагулянты, и пациентам с содержанием тромбоцитов ниже $50000/\text{мм}^3$ ($50 \times 10^9/\text{л}$) (см. раздел 4.5).

Кожные нарушения

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 нежелательных реакциях, включая синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз и лекарственную реакцию с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), которые могут быть опасными для жизни или даже смертельными. При подозрении на развитие какой-либо из указанных состояний применение деферазирока следует немедленно прекратить и не применять повторно. При назначении деферазирока пациенты должны быть проинформированы о признаках и симптомах тяжелых кожных реакций и должны находиться под тщательным наблюдением.

Реакции гиперчувствительности

Случаи серьезных реакций гиперчувствительности (включая анафилактические реакции и ангионевротический отек) отмечались у пациентов, получавших деферазирокс. В большинстве случаев реакция гиперчувствительности наблюдались в первые месяцы лечения деферазироксом (см. раздел 4.8). При развитии реакции гиперчувствительности тяжелой степени лечение деферазироксом следует отменить и провести соответствующие лечебные мероприятия. Не следует возобновлять терапию деферазироксом у пациентов данной категории в связи с риском развития анафилактического шока (см. раздел 4.3).

Зрение и слух

Сообщалось о нарушениях со стороны органов слуха (снижение слуха) и органов 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 деферазирока или временного прекращения лечения.

Расстройства системы крови

В период пострегистрационных наблюдений были получены сообщения о случаях лейкопении, тромбоцитопении или панцитопении (или усугублении указанных заболеваний) и осложненной анемии у пациентов, принимавших деферазирокс. В большинстве случаев у пациентов имелись гематологические нарушения в анамнезе, которые часто сопровождалась 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 уровни ферритина в сыворотке крови близки к целевому диапазону, рекомендуется снижение дозы или более тщательный мониторинг функции почек и печени, а также

уровня сывороточного ферритина. Если уровень 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 талассемий), можно рассмотреть возможность временного прекращения терапии. Результаты исследований уровня креатинина, ферритина и трансаминаз в сыворотке необходимо регистрировать и проводить регулярную оценку для выявления тенденций.

В 2 клинических исследованиях деферазирокс не оказал влияния на рост и половое развитие детей, получавших лечение в течение 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 детей массу тела, рост и оценивать половое развитие (каждые 12 месяцев).

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

Содержание лактозы

Диспергируемые таблетки содержат лактозу.

Пациенты с редкими наследственными нарушениями, связанные с непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не должны принимать данный лекарственный препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Безопасность деферазирокса в комбинации с другими хелаторами железа не установлена. Таким образом, препарат не следует сочетать с другими препаратами для хелатирования железа (см. раздел 4.3).

Взаимодействия с пищей

Биодоступность деферазирокса повышалась в значительной степени при приеме препарата с пищей. Таким образом, диспергируемые таблетки следует принимать на голодный желудок не менее чем за 30 минут до еды, желателно в одно и то же время ежедневно (см. разделы 4.2 и 5.2).

Препараты, которые могут снижать системные уровни воздействия деферазирокса

Метаболизм деферазирокса зависит от ферментов УДФ-глюкуронилтрансферазы (уридин-5-дифосфат-глюкуронилтрансфераза (УГТ)).

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/день) привело к снижению системной биодоступности деферазирокса на 44 % (90 % 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 уровня ферритина в сыворотке крови и, при необходимости, корректировать дозу препарата.

Холестирамин значительно снижал экспозицию деферазирокса в исследовании механизма действия по определению энтерогапатической рециркуляции (см. раздел 5.2).

Взаимодействие с мидазоламом и прочими препаратами, метаболизирующимися с участием изофермента CYP3A4

В исследовании у здоровых добровольцев совместное применение деферазирокса в форме диспергируемых таблеток и мидазолама (маркерного субстрата CYP3A4) приводило к снижению уровня мидазолама на 17 % (90 % ДИ: 8–26 %). В клинических условиях данный эффект может быть более выраженным. Таким образом, учитывая возможное снижение эффективности, следует соблюдать осторожность при применении деферазирокса в сочетании с веществами, которые метаболизируются CYP3A4 (такими как циклоспорин, симвастатин, гормональные контрацептивы, бепридил, эрготамин).

Взаимодействие с репаглинидом и прочими препаратами, метаболизирующимися изоферментом CYP2C8

В исследовании у здоровых добровольцев совместное применение деферазирокса в качестве умеренного ингибитора CYP2C8 (в дозе 30 мг/кг в сутки, лекарственная форма диспергируемых таблеток) с репаглинидом, субстратом CYP2C8, в однократной дозе 0,5 мг, приводило к повышению AUC и C_{max} репаглинида примерно в 2,3 раза (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 совместного применения деферазирокса с репаглинидом. Если применение данной комбинации необходимо, необходимы тщательное клиническое наблюдение и мониторинг уровня глюкозы крови (см. раздел 4.4). Нельзя исключить возможность лекарственного взаимодействия деферазирокса с другими субстратами изофермента CYP2C8, такими как паклитаксел.

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

В ходе исследования с участием здоровых добровольцев одновременный прием деферазирокса в качестве ингибитора CYP1A2 (многократные дозы 30 мг/кг/день в форме диспергируемых таблеток) и субстрата CYP1A2 теофиллина (однократная доза 120 мг) приводил к повышению значений AUC и C_{max} теофиллина на 84 % (90 % ДИ: 73–95 %). Одновременный прием указанных препаратов не повлиял на значение C_{max} однократной дозы, однако ожидается, что значение 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 которые 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 с установленным ulcerогенным потенциалом, такими как

НПВП (включая ацетилсалициловую кислоту в высоких дозах), кортикостероиды или бисфосфонаты для приема внутрь, может привести к повышению риска развития нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта (см. раздел 4.4). Одновременное применение деферазирокса с антикоагулянтами также может повысить риск развития желудочно-кишечных кровотечений. 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 деферазирокса в дозах, токсичных для материнского организма. Потенциальный риск для человека неизвестен.

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

Деферазирокс может снижать эффективность гормональных контрацептивов (см. раздел 4.5). Женщинам, детородного возраста, рекомендуется применять дополнительные или альтернативные негормональные методы контрацепции во время приема деферазирокса.

Лактация

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

Фертильность

Данные по фертильности у человека отсутствуют. У животных никаких нежелательных эффектов на фертильность самцов или самок показано не было.

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

У пациентов с хронической посттрансфузионной перегрузкой железом наиболее частые НР, о которых сообщалось при длительной терапии деферазироксом в форме диспергируемых таблеток у взрослых и детей, включают в себя: нарушения со стороны ЖКТ (26 %), главным образом тошноту, рвоту, диарею или боль в животе и

дерматологические нарушения (7 %) кожная сыпь. Диарея отмечалась чаще у детей в возрасте от 2 до 5 лет и у пожилых пациентов. 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 клиренса креатинина наблюдалось как у детей, так и у взрослых пациентов с бета-талассемией и перегрузкой железом в первый год лечения, но есть данные, что он не снижался 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), и рекомендуется проводить ежегодное исследование данных систем (см. раздел 4.4).

На фоне применения деферазирокса сообщалось о случаях развития серьезных кожных нежелательных реакций, включая синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз и лекарственную реакцию с эозинофилией и системными симптомами (DRESS) (см. раздел 4.4).

Табличный список нежелательных реакций

Для оценки частоты встречаемости НР использованы следующие критерии (согласно классификации ВОЗ (Всемирной организации здравоохранения)): очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), частота неизвестна (не может быть определена по имеющимся данным)). В пределах каждой частотной категории нежелательные реакции распределены в порядке уменьшения частоты встречаемости.

Таблица 5. Нежелательные реакции

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
Частота неизвестна	Панцитопения ¹ , тромбоцитопения ¹ , ухудшение 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	Язвенное поражение органов ЖКТ с перфорацией 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)
Частота неизвестна	Синдром Стивенса-Джонсона ¹ , гиперчувствительный васкулит ¹ , крапивница ¹ , многоформная эритема ¹ , алопеция ¹ , токсический эпидермальный некролиз ¹
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	
Очень часто	Повышение креатинина крови
Часто	Протеинурия
Нечасто	Нарушение со стороны почечных канальцев ² (приобретенный синдром Фанкони), глюкозурия
Частота неизвестна	Острая почечная недостаточность ^{1, 2} , тубулоинтерстициальный нефрит ¹ , мочекаменная болезнь ¹ , некроз почечных канальцев ¹
Общие нарушения и реакции в месте введения	
Нечасто	Пирексия, отек, усталость

¹ Нежелательные реакции, описываемые во время пострегистрационного применения. Информация о них получена из спонтанных сообщений, для которых не всегда возможно надежно определить частоту или причинно-следственную связь с влиянием лекарственного препарата.

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

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 нежелательным явлением и применением препарата не выявлена.

Панкреатит

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

При применении деферазирока в клинической практике были получены отдельные сообщения о развитии печеночной недостаточности (включая случаи с летальным исходом). В большинстве случаев печеночная недостаточность развивалась у пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, включая цирроз печени и полиорганную недостаточность (см. раздел 4.4).

Имеются редкие сообщения о развитии желудочно-кишечных кровотечений с летальным исходом на фоне терапии деферазироком у пожилых пациентов, пациентов с прогрессирующими гемобластомами и/или при снижении количества тромбоцитов (см. раздел 4.4).

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

В пятилетнем наблюдательном исследовании у 267 детей от 2 до 6 лет с посттрансфузионной перегрузкой железом, получавших деферазирока, непредвиденных данных по безопасности и отклонений лабораторных показателей зарегистрировано не было. Повышение концентрации креатинина в сыворотке крови >33 % выше верхней границы нормы по результатам как минимум 2 последовательных исследований наблюдалось в 3,1 % случаев. Увеличение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) в 5 и более раз выше верхней границы нормы наблюдалось в 4,3 % случаев. Наиболее часто встречались такие НР как повышение активности АЛТ (21,1 %), повышение активности аспаратаминотрансферазы (АСТ, 11,9 %), рвота (5,4 %), сыпь (5,0 %), повышение 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 лекарственного препарата ДЕФЕРАЗИРОКС-ХИМРАР 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.

Страна: Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109074, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 (499) 578-06-70 (доб. 187)

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

Отмечены случаи передозировки деферазироком (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 виде диспергируемых таблеток в дозе 80 мг/кг массы у пациентов с бета-талассемией с перегрузкой железом отмечена хорошая

переносимость с развитием слабовыраженной тошноты и диареи. Здоровые добровольцы хорошо переносили однократный прием деферазирокса в виде диспергируемых таблеток 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 повышения 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.

Специфического антидота для деферазирокса не существует.

Лечение

Индукция 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 – активный при приеме внутрь хелатор с высокой селективностью к железу (III). Он представляет собой тридентатный лиганд, связывающий железо с высокой аффинностью в соотношении 2:1. Деферазирокс способствует экскреции железа, преимущественно с калом. Деферазирокс обладает низкой аффинностью к цинку и меди и не вызывает устойчивого снижения сывороточных уровней данных металлов.

Фармакодинамические эффекты

В исследовании баланса метаболизма железа у взрослых пациентов с талассемией с перегрузкой железом деферазирокс в суточных дозах 10, 20 и 40 мг/кг (лекарственная форма диспергируемых таблеток) вызывал среднюю общую экскрецию 0,119; 0,329 и 0,445 мг железа на кг массы тела в сутки соответственно.

Клиническая эффективность и безопасность

Для деферазирокса в форме диспергируемых таблеток были проведены исследования клинической эффективности.

Деферазирокс изучался у 411 взрослых пациентов (возраст >16 лет) и 292 детей (возраст от 2 до <16 лет) с хронической перегрузкой железом по причине гемотрансфузий. 52 ребенка были в возрасте от 2 до 5 лет. Основные заболевания, при которых требовались трансфузии, включали бета-талассемию, серповидно-клеточную анемию и прочие врожденные и приобретенные анемии (миелодиспластический синдром, синдром Даймонда-Блэкфана, апластическая анемия и прочие крайне редкие формы анемии).

Ежедневная терапия деферазироксом в лекарственной форме диспергируемых таблеток в дозах 20 и 30 мг/кг в течение одного года у взрослых пациентов и детей с частыми трансфузиями с бета-талассемией приводила к снижению показателей общего содержания железа в организме, концентрация железа в печени снижалась в среднем примерно на -0,4 и -8,9 мг Fe/г сухого вещества печени соответственно, и уровни ферритина сыворотки

крови снижались в среднем примерно на -36 и -926 мкг/л соответственно. При тех же дозах соотношения экскреции железа к приему железа составляло 1,02 (указывая на общий баланс железа) и 1,67 (указывая на общее выведение железа) соответственно. Деферазирокс вызывал аналогичные ответы у пациентов с перегрузкой железом с прочими анемиями. Прием суточных доз 10 мг/кг (лекарственная форма диспергируемых таблеток) в течение одного года мог поддерживать уровни железа в печени и уровни ферритина сыворотки и приводить к общему балансу железа у пациентов, получающих нечастые трансфузии или обменные трансфузии. Ферритин сыворотки, оцениваемый при ежемесячном мониторинге, отражал изменения концентрации железа в печени, указывая, что тенденции ферритина сыворотки могут использоваться для мониторинга ответа на терапию. Ограниченные клинические данные (29 пациентов с исходной нормальной функцией сердца) с применением МРТ показали, что лечение деферазироксом в дозе 10–30 мг/кг/сутки (лекарственная форма диспергируемых таблеток) в течение одного года может также привести к снижению уровней железа в сердце (в среднем T2 * на МРТ повышалось от 18,3 до 23,0 миллисекунды).

Основной анализ опорного сравнительного исследования у 586 пациентов, страдающих бета-талассемией и трансфузионной перегрузкой железом, не показал меньшей эффективности деферазирокса в форме диспергируемых таблеток в сравнении с дефероксамином в анализе общей популяции пациентов. При апостериорном анализе данного исследования было показано, что в подгруппе пациентов с концентрацией железа в печени ≥ 7 мг Fe/г сухого вещества печени, получавших деферазирокс в форме диспергируемых таблеток (20 и 30 мг/кг) или дефероксамин (от 35 до ≥ 50 мг/кг), критерии меньшей эффективности были достигнуты. Тем не менее, у пациентов с концентрацией железа в печени < 7 мг Fe/г сухого вещества печени, получавших деферазирокс в форме диспергируемых таблеток (5 и 10 мг/кг) или дефероксамин (20–35 мг/кг), меньшая эффективность не была установлена по причине дисбаланса в дозах двух хелаторов. Данный дисбаланс наблюдался в связи с тем, что у пациентов, получавших дефероксамин, была возможность продолжить получать дозу, применявшуюся до исследования, даже если она была выше дозы, определенной протоколом. В данном опорном исследовании принимали участие 56 пациентов в возрасте младше 6 лет, 28 из них получали диспергируемые таблетки деферазирокса.

Доклинические и клинические исследования показали, что деферазирокс в форме диспергируемых таблеток может быть также активен, как и дефероксамин при применении в соотношении доз 2:1 (то есть доза деферазирокса в форме диспергируемых таблеток количественно составляла половину от дозы дефероксамина). Тем не менее рекомендации по дозированию проспективно не оценивались в клинических исследованиях.

Кроме того, у пациентов с концентрацией железа в печени ≥ 7 мг Fe/г сухого вещества печени с различными редкими формами анемий или серповидно-клеточной анемией, деферазирокс в форме диспергируемых таблеток в дозах до 20 и 30 мг/кг вызывал снижение концентраций железа в печени и ферритина сыворотки в сравнении с таковыми, полученными у пациентов с бета-талассемией.

Среди 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 деферазирокс оказывает положительное влияние на бессобытийную выживаемость (EFS, комбинированная конечная точка, включая заболевания сердца или печени без смертельного исхода) и уровень 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 (при включении) с трансфузионным гемосидерозом получали деферазирокс, не отмечалось клинически значимых различий в профиле безопасности и переносимости деферазирокса у детей в возрасте от 2 до 6 лет в сравнении с общей популяцией взрослых пациентов и детей, включая повышения креатинина сыворотки $>33\%$ и выше верхней границы нормы при 2 и более последовательных определениях (3,1 %) и увеличение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) с превышением верхней границы нормы более чем в 5 раз (4,3 %). Единичные явления повышения АЛТ и аспартатаминотрансферазы отмечались у 20,0 % и 8,3 % пациентов соответственно из 145 пациентов, завершивших исследование.

В исследовании для оценки безопасности деферазирокса в таблетках, покрытых пленочной оболочкой, и в диспергируемых таблетках 173 взрослых пациента и ребенка с зависимой от трансфузий талассемией или миелодиспластическим синдромом получали лечение в течение 24 недель. Наблюдался сравнимый профиль безопасности для таблеток, покрытых пленочной оболочкой, и диспергируемых таблеток.

У пациентов с синдромами талассемии без зависимости от трансфузий и с перегрузкой железом лечение деферазироксом в форме диспергируемых таблеток оценивалось в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании длительностью 1 год. В исследовании сравнивалась эффективность двух различных режимов терапии деферазироксом в форме диспергируемых таблеток (начальные дозы 5 и 10 мг/кг/сутки, 55 пациентов в каждой группе) и соответствующего плацебо (56 пациентов). В исследовании были включены 145 взрослых пациентов и 21 ребенок. Первичным параметром эффективности было изменение концентрации железа в печени от исходной после 12 месяцев лечения. Одним из вторичных параметров эффективности было изменение сывороточного ферритина между исходным и четвертым кварталом. При начальной дозе 10 мг/кг/сутки деферазирокс в форме диспергируемых таблеток приводил к снижению показателей общего содержания железа в организме. В среднем концентрации железа в печени снижались на 3,80 мг Fe/г сухого вещества печени у пациентов, получавших деферазирокс в форме диспергируемых таблеток (начальная доза 10 мг/кг/сутки), и повышались на 0,38 мг Fe/г сухого вещества печени у пациентов, получавших плацебо ($p < 0,001$). В среднем ферритин сыворотки снижался на 222,0 мкг/л у пациентов, получавших деферазирокс в форме диспергируемых таблеток (начальная доза 10 мг/кг/сутки) и повышался на 115 мкг/л у пациентов, получавших плацебо ($p < 0,001$).

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Деферазирокс (лекарственная форма диспергируемых таблеток) абсорбируется после приема внутрь с медианой времени до достижения максимальной концентрации в плазме (t_{max}) около 1,5–4 часов. Абсолютная биодоступность (ППК) деферазирокса (лекарственная форма диспергируемых таблеток) составляет около 70 % в сравнении с

внутривенным введением. Общий уровень (ППК) повышался примерно в два раза при приеме препарата с завтраком с высоким содержанием жира (содержание жира >50 % по калорийности) и примерно на 50 % при приеме со стандартным завтраком. Биодоступность (ППК) деферазирокса была умеренно (примерно на 13–25 %) повышена при приеме за 30 минут до еды с нормальным или высоким содержанием жира.

Распределение

Деферазирокс в высокой степени (99 %) связывается с белками плазмы, практически исключительно с сывороточным альбумином, и обладает низким объемом распределения, примерно 14 литров у взрослых.

Биотрансформация

Глюкуронидация является основным путем метаболизма деферазирокса с последующей экскрецией с желчью. Деконъюгирование глюкуронидов в кишечнике с последующей реабсорбцией (энтерогепатический цикл) является вероятной: у здоровых добровольцев применение холестирамина после однократной дозы деферазирокса приводило к снижению уровней деферазирокса (ППК) на 45 %.

Глюкуронидация деферазирокса осуществляется преимущественно УГТ1А1 (УГТ семейства 1, полипептид А1) и в меньшей степени УГТ1А3 (УГТ семейства 1, полипептид А3). Катализируемый цитохромом Р450 (окислительный) метаболизм деферазирокса представляется второстепенным путем у человека (около 8 %). Ингибирования метаболизма деферазирокса мочевиной *in vitro* не наблюдалось.

Элиминация

Деферазирокс и его метаболиты преимущественно выводятся с калом (84 % от дозы). Почечная экскреция деферазирокса и его метаболитов является минимальной (8 % от дозы). Средний период полувыведения фазы элиминации ($t_{1/2}$) составляет от 8 до 16 часов. Переносчики MRP2 и MXR (BCRP) участвуют в экскреции деферазирокса с желчью.

Линейность/нелинейность

C_{max} и ППК_{0-24ч} деферазирокса повышаются примерно линейно с повышением дозы в условиях равновесного состояния. При многократном приеме уровни воздействия повышались с фактором накопления от 1,3 до 2,3.

Особые группы пациентов

Дети

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

Пожилые пациенты (в возрасте ≥65 лет)

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

Нарушение функции почек или печени

Фармакокинетика деферазирокса не изучалась у пациентов с нарушением функции почек. На фармакокинетику деферазирокса не влияло повышение уровней печеночных трансаминаз с превышением верхней границы нормы до 5 раз.

В клиническом исследовании с применением однократных доз деферазирокса в форме диспергируемых таблеток 20 мг/кг средние уровни повышались на 16 % у пациентов с легким нарушением функции печени (класс А по классификации Чайлд-Пью) и на 76 % у пациентов со среднетяжелым нарушением функции печени (класс В по классификации Чайлд-Пью) в сравнении с пациентами с нормальной функцией печени. Средние значения C_{max} деферазирокса у пациентов с легким или среднетяжелым нарушением функции печени повышались на 22 %. Уровень воздействия был повышен в 2,8 раза у одного пациента с тяжелым нарушением функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью) (см. разделы 4.2 и 4.4).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Кросповидон
Лактозы моногидрат
Лактозы моногидрат (SuperTab® 14SD)
Целлюлоза микрокристаллическая (Тип 102)
Повидон К30
Натрия лаурилсульфат
Магния стеарат
Кремния диоксид коллоидный

6.2. Несовместимость

Неприменимо

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С, в оригинальной упаковке (в блистере).
Хранить в недоступном для детей месте!

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 7 таблеток в контурную ячейковую упаковку (блистер) из пленки ПВХ/ПЭ/ПВДХ и фольги алюминиевой печатной лакированной.
По 4 или 12 контурных ячейковых упаковок (блистера) вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

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

Нет особых требований к утилизации.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Общество с ограниченной ответственностью «Исследовательский Институт Химического Разнообразия» (ООО «ИИХР»), Россия
141401, Московская обл., г.о. Химки, г. Химки, ул. Рабочая, д. 2А, стр. 1
Тел. факс: +7 (495) 995-49-41

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

ООО «ИИХР», Россия
141401, Московская обл., г.о. Химки, г. Химки, ул. Рабочая, д. 2А, стр. 1
Тел.: +7 (495) 995-49-41
Электронная почта: iihr@iihr.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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