

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 Канон, 125 мг, таблетки диспергируемые.

Деферазирокс Канон, 250 мг, таблетки диспергируемые.

Деферазирокс Канон, 500 мг, таблетки диспергируемые.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: деферазирокс.

Деферазирокс Канон, 125 мг, таблетки диспергируемые.

Каждая диспергируемая таблетка содержит 125 мг деферазирока.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза, натрий (см. разделы 4.3., 4.4.).

Деферазирокс Канон, 250 мг, таблетки диспергируемые.

Каждая диспергируемая таблетка содержит 250 мг деферазирока.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза, натрий (см. разделы 4.3., 4.4.).

Деферазирокс Канон, 500 мг, таблетки диспергируемые.

Каждая диспергируемая таблетка содержит 500 мг деферазирока.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. разделы 4.3., 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки диспергируемые.

Таблетки круглые плоскоцилиндрические с фаской, белого или почти белого цвета.

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

Деферазирокс Канон показан взрослым и детям в возрасте от 2 лет и старше для лечения хронической посттрансфузионной перегрузки железом.

Деферазирокс Канон показан взрослым и детям в возрасте от 10 лет и старше для лечения хронической нетрансфузионной перегрузки железом у пациентов с талассемией.

4.2. Режим дозирования и способ применения**Режим дозирования**

Хроническая посттрансфузионная перегрузка железом

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

Дозу (в мг/кг) следует рассчитывать и округлять максимально до дозировки целой таблетки (125 мг, 250 мг, 500 мг).

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

Взаимодействие с пищей

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

Начальная доза

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

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

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

Для пациентов с хорошим клиническим эффектом дефероксамина начальная доза препарата Деферазирокс Канон 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 Канон можно начинать с 20 мг/кг в сутки).

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 сыворотке крови и при необходимости проводить коррекцию дозы препарата Деферазирокс Канон каждые 3-6 месяцев, исходя из изменения концентрации ферритина в сыворотке крови. Коррекцию дозы следует проводить поэтапно с шагом 5-10 мг/кг массы тела в соответствии с

индивидуальным ответом на терапию и в зависимости от цели проводимой терапии (поддержание или уменьшение содержания железа).

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

При достижении целевой концентрации ферритина сыворотки крови (обычно от 500 мкг/л до 1000 мкг/л) необходимо предусмотреть постепенное (с шагом 5-10 мг/кг) уменьшение дозы препарата с целью поддержания концентрации ферритина в сыворотке крови в этом целевом диапазоне и для минимизации риска избыточной хелации (см раздел 4.4).

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

У пациентов с незначительной степенью перегрузки железом или с незначительно повышенной концентрацией ферритина сыворотки крови, риск токсического действия препарата Деферазирокс Канон, 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

	Диспергируемые таблетки	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой	Объем трансфузии	Концентрация ферритина в сыворотке крови
Стартовая доза	20 мг/кг в сутки	14 мг/кг в сутки	После трансфузии 20 единиц эритроцитарной массы (около 100 мл/кг)	>1000 мкг/мл
Альтернативная стартовая доза	30 мг/кг в сутки	21 мг/кг в сутки	>14 мл/кг эритроцитарной	

			массы в месяц (около >4 единиц в месяц для взрослых)	
	10 мг/кг в сутки	7 мг/кг в сутки	<7 мл/кг эритроцитной массы в месяц (около <2 единиц эритроцитной массы в месяц для взрослых)	
Доза для пациентов с хорошим клиническим эффектом дефероксамина	Половина от величины дозы дефероксамина	Одна треть от 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 в сутки		>2500 мкг/л
	Уменьшение дозы			
	5-10 мг/кг в сутки до достижения цели терапии	3,5-7 мг/кг в сутки		
	У пациентов, получающих дозы >30 мг/кг в сутки	У пациентов, получающих дозы >21 мг/кг в сутки		<2500 мкг/л
	При достижении целевой концентрации ферритина в сыворотке крови			500-1000 мкг/л
Максимальная доза	40 мг/кг в сутки	28 мг/кг в сутки		
Прерывание терапии				<500 мкг/мл

Хроническая нетрансфузионная перегрузка железом у пациентов с талассемией

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

>800 мкг/л). Определение СЖП является предпочтительным способом оценки тяжести перегрузки железом. У пациентов с неизвестной величиной СЖП хелаторную терапию необходимо проводить с осторожностью для минимизации риска избыточной хелации. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, являются лекарственной формой деферазирокса с большей биодоступностью по сравнению с деферазироксом в лекарственной форме диспергируемые таблетки. Для пациентов, получающих терапию деферазироксом в лекарственной форме таблетки, покрытые 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.

Начальная доза

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

Подбор дозы

Рекомендуется ежемесячно контролировать концентрацию ферритина в сыворотке крови с целью оценки реакции пациента на проводимую терапию и для минимизации риска избыточной хелации (см раздел 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 сыворотки крови >2000 мкг/л и при хорошей переносимости терапии. Применение препарата Деферазирокс Канон у пациентов с талассемией в дозе более 20 мг/кг массы тела не рекомендовано (из-за недостатка данных по эффективности и безопасности применения в указанной дозе).

У пациентов с концентрацией ферритина сыворотки крови ≤ 2000 мкг/л без определения СЖП доза препарата Деферазирокс Канон 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 Канон при достижении СЖП < 7 мг Fe/г сухого вещества печени или концентрации ферритина ≤ 2000 мкг/л.

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

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

	Диспергируемые таблетки	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой	СЖП		Концентрация ферритина сыворотки крови
Стартовая доза	10 мг/кг сутки	7 мг/кг в сутки	≥ 5 мг Fe/г сухого вещества печени	или	>800 мкг/л

						(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)
«Шаг» для коррекции каждые 3-6 месяцев	Увеличение 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	
	Уменьшение дозы					
	5-10 мг/кг в сутки	3,5-7 мг/кг в сутки	<7 мг Fe/г сухого вещества печени	или	≤2000 мкг/л	
Максимальная доза	20 мг/кг в сутки	14 мг/кг в сутки				
	10 мг/кг в сутки	7 мг/кг в сутки	Не определено	и	≤2000 мкг/л	
Прерывание терапии			<3 мг Fe/г сухого вещества печени	или	<300 мкг/л	
Возобновление 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 деферазирока в виде диспергируемые таблетки	Суточная доза деферазирока в виде таблетки, покрытые пленочной оболочкой
10 мг/кг	5 мг/кг	3,5 мг/кг
20 мг/кг	10 мг/кг	7 мг/кг
30 мг/кг	15 мг/кг	10,5 мг/кг
40 мг/кг	20 мг/кг	14 мг/кг
50 мг/кг	25 мг/кг	17,5 мг/кг
60 мг/кг	30 мг/кг	21 мг/кг
Не рекомендовано в соответствии с инструкцией по применению дефероксамина	35 мг/кг	24,5 мг/кг
Не рекомендовано в соответствии с инструкцией по применению дефероксамина	40 мг/кг	28 мг/кг

Особые группы пациентов

Пациенты в возрасте ≥65 лет

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

Пациенты с нарушением функции почек

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

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

Пациенты с 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.

Дети

Для детей и подростков в возрасте от 2 до 17 лет коррекции режима дозирования не требуется. Рекомендуется ежемесячно контролировать концентрацию ферритина в сыворотке крови с целью оценки реакции пациента на проводимую терапию и для минимизации риска избыточной хелации (см раздел 4.4). При расчете дозы для пациентов этой категории следует учитывать изменение массы тела с течением времени.

Способ применения

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

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

Таблетки диспергируемые нельзя жевать или проглатывать целиком.

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

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к деферазироксу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- 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 комплексобразующими 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

С осторожностью

Препарат следует применять с осторожностью:

- 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 $<50 \times 10^9/\text{л}$;
- у пациентов с концентрацией креатинина сыворотки крови выше возрастной нормы, особенно при наличии дополнительных факторов риска, таких как одновременное применение препаратов, способных вызывать нарушения функции почек;
- у пожилых пациентов в возрасте >65 лет;
- при тяжелых инфекциях;
- при дегидратации;
- при применении у пациентов с нарушениями функции печени (применение деферазирокса у данной категории пациентов не изучено).

Особые указания

Терапию препаратом деферазирокса 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 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.

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

дефэразирокс пациентам, которые принимают вещества, обладающие известным ультраогенным 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).

Нарушение функции почек

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

В клинических исследованиях примерно у 36% пациентов, получавших лечение дефэразироксом 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 дефэразирока 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 дефэразирока в пострегистрационном периоде отмечены случаи развития острой почечной недостаточности. В некоторых случаях при применении дефэразирока 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 дефэразирока не установлена.

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

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

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

формуле Schwartz у детей) и/или концентрацию цистатина С в сыворотке крови еженедельно после начала терапии или изменения дозы препарата деферазирокса, а затем ежемесячно.

При применении препарата деферазирокса следует ежемесячно контролировать уровень протеинурии.

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

- протеинурия (показатель следует определять перед началом терапии и далее ежемесячно);
- глюкозурия у пациентов без сахарного диабета;
- снижение содержания калия в сыворотке крови, фосфатов, магния или солей мочевой кислоты;
- фосфатурия или аминокацидурия (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, протеинурией, синдромом Фанкони), следует направить пациента к нефрологу для проведения консультации и последующего специализированного обследования (например, биопсии почек).

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

Таблица 4. Рекомендации по контролю функции почек

	Концентрация креатинина в сыворотке крови		КК
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 деферазирокса на 10 мг/кг в виде диспергируемых таблеток или на 7 мг/кг в виде таблеток, покрытых пленочной оболочкой при выявлении			

нижеуказанных отклонений показателей функции почек в двух повторных определениях при отсутствии связи с иными причинами, кроме применения препарата:			
Взрослые	>33% по сравнению со средними показателями до лечения (без прогрессирования)	и	<НГН (<90 мл/мин)
Дети	> возрастной ВГН	и/или	<НГН (<90 мл/мин)
Следует прервать терапию в случае, если после уменьшения дозы:			
Взрослые и дети	Сохраняется >33% по сравнению со средними показателями до лечения	и/или	<НГН (<90 мл/мин)

Нарушение функции печени

Лечение 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 деферазирокса следует прервать. Непосредственно после определения причины биохимических изменений или после нормализации показателей можно рассмотреть вопрос об осторожном возобновлении терапии препаратом деферазирокса 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 у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью).

Реакции гиперчувствительности

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

Нарушения со стороны кожи

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

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

Зрительные и слуховые нарушения

Поскольку на фоне лечения 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 деферазирокса и в ходе дальнейшей терапии с регулярными интервалами в 12 месяцев. В случае развития нарушений слуха или зрения следует рассмотреть вопрос об уменьшении дозы или прекращении лечения препаратом.

Гематологические нарушения

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

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

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

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

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

Вспомогательные вещества

Лактоза

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

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Лекарственные средства, способные снижать системную экспозицию деферазирокса

У здоровых добровольцев при однократном применении деферазирокса (диспергируемые таблетки) в дозе 30 мг/кг одновременно с мощным индуктором УГТ, рифампицином

(повторный прием по 600 мг в день), отмечалось снижение системной биодоступности деферазирокса на 44%. В связи с этим терапия мощными индукторами УДФ-глюкуронилтрансферазы (уридин-5-дифосфат-глюкуронилтрансфераза (УГТ)) (например, рифампицином, фенитоином, фенобарбиталом, ритонавиром) может привести к снижению эффективности препарата деферазирокса. Таким образом, необходимо предусмотреть увеличение дозы препарата деферазирокса при его одновременном применении с мощными индукторами УГТ, основываясь на клиническом ответе на терапию.

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

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

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

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

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

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

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

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

Взаимодействие с бусульфаном

По данным литературных источников, при одновременном применении деферазирокса и бусульфана отмечалось увеличение AUC бусульфана, которое составляло приблизительно от 40 до 150 %. Механизм взаимодействия до конца не изучен. При необходимости

совместного применения 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 деферазирокса с алюминийсодержащими антацидными препаратами не проводилось. Хотя деферазирокс обладает более низким сродством к алюминию, чем к железу, препарат деферазирокс не следует применять одновременно с алюминийсодержащими антацидными препаратами.

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

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Клинических данных по применению деферазирокса во время беременности нет. В доклинических исследованиях на животных показана некоторая репродуктивная токсичность препарата в дозах, токсичных для материнского организма. Потенциальный риск для человека неизвестен. Не следует применять препарат деферазирокса у беременных женщин, за исключением случаев крайней необходимости.

Лактация

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

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

У пациентов с хронической посттрансфузионной перегрузкой железом наиболее частые 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 деферазирока 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 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 (см. раздел 4.4).

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 (см. раздел 4.4).

На фоне терапии деферазироксом 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 деферазирокс, 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 аспартатаминотрансферазы (АСТ, 11,9%), рвота (5,4%), сыпь (5,0%), повышение концентрации креатина 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 деферазирокса с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Телефон: +7 800 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

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

При передозировке возможно развитие следующих 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

Специфического антидота для деферазирока не существует.

Индукирование 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 деферазирока 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 наименьшей 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 наблюдательном 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 деферазирока 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 деферазирока 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 (площадь под кривой (ППК)) деферазирока (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

Лица пожилого возраста

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).

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 устанавливают индивидуально.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Вспомогательные вещества:

- кросповидон;
- лактозы моногидрат;
- натрия лаурилсульфат;
- натрия стеарилфумарат;
- повидон К-30;
- целлюлоза микрокристаллическая (тип 102).

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 25°C.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Деферазирокс Канон, 125 мг и 250 мг. По 7 или 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ/ПЭ/ПВДХ и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 28, 30 или 84 таблетки в банку полимерную для лекарственных средств из полиэтилена или полиэтилентерефталата. Крышка из полиэтилена или полипропилена.

По 4, 12 контурных ячейковых упаковок по 7 таблеток или по 3 контурных ячейковых упаковки по 10 таблеток, или по 1 банке полимерной для лекарственных средств вместе с инструкцией по применению (листком-вкладышем) в пачку из картона.

Деферазирокс Канон, 500 мг. По 7 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ/ПЭ/ПВДХ и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 28, 30 или 84 таблетки в банку полимерную для лекарственных средств из полиэтилена или полиэтилентерефталата. Крышка из полиэтилена или полипропилена.

По 4, 12 контурных ячейковых упаковок по 7 таблеток или по 1 банке полимерной для лекарственных средств вместе с инструкцией по применению (листком-вкладышем) 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

Любые неиспользованные лекарственные средства или отходы должны быть утилизированы в соответствии с местными требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ЗАО «Канонфарма продакшн»

141100, Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, д. 105.

Тел.: +7 (495) 797-99-54

Электронный адрес: safety@canonpharma.ru

**7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории
Союза**

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Российская Федерация

ЗАО «Канонфарма продакшн»

141100, Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, д. 105.

Тел.: +7 (495) 797-99-54

Электронный адрес: safety@canonpharma.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(004019)-(РГ-RU)

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

Дата первой регистрации: 14 декабря 2023 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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