

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ДЕФЕРАСІРОКС-ВІСТА
(DEFERASIROX-VISTA)

Склад:

діюча речовина: деферасірокс;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 90 мг, 180 мг або 360 мг деферасіроксу;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна (тип 101), повідон К-30, кросповідон (тип В), полоксамер 188;

екстрагрануляційний шар: целюлоза мікрокристалічна (тип 102), кросповідон (тип А), кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат;

покриття таблетки: гіпромелоза (Е 464); лактоза, моногідрат; титану діоксид (Е 171); триацетин; індигокармінове алюмінієве озеро (Е 132).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 90 мг: овальні двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, блідо-блакитного кольору з тисненням «D7FX» на одному боці і «90» на іншому;

таблетки по 180 мг: овальні двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, блакитного кольору з гравіюванням «D7FX» на одному боці і «180» на іншому.

таблетки по 360 мг: овальні двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, синього кольору з гравіюванням «D7FX» на одному боці і «360» на іншому.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що утворюють хелатні сполуки із залізом.

Код АТХ V03A C03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Деферасірокс — пероральний активний хелатоутворювач, що має високу селективну активність до заліза (ІІІ). Це тридентантний ліганд з високою спорідненістю із залізом, що зв'язує його у співвідношенні 2:1. Деферасірокс сприяє виведенню заліза, переважно з фекаліями. Деферасірокс має низьку спорідненість із цинком та міддю і не спричиняє утворення постійних низьких рівнів цих металів у сироватці крові.

У процесі залізобалансового метаболічного дослідження у дорослих пацієнтів із таласемією з перевантаженням залізом деферасірокс у добових дозах 10, 20 та 40 мг/кг індукував середнє чисте виділення 0,119, 0,329 та 0,445 мг заліза / кг маси тіла / добу відповідно.

Клінічна ефективність та безпека.

Дію деферасіроксу досліджували у 411 дорослих (віком від 16 років) та 292 дітей (віком від 2 до 16 років) із хронічним перевантаженням залізом внаслідок трансфузії крові. Серед дітей 52 були віком від 2 до 5 років. До основних станів, при яких необхідна трансфузія, належать бета-таласемія, серпоподібноклітинна анемія та інші вроджені і набуті анемії (мієлодиспластичний синдром, синдром Даймонда — Блекфана, апластична анемія та інші дуже рідкісні анемії).

Лікування у дозах 20 і 30 мг / кг маси тіла на добу протягом 1 року у дорослих і дітей з бета-таласемією, яким проводили часті переливання крові, знижувало показники загального заліза в організмі; концентрація заліза в печінці знижувалася в середньому приблизно до – 0,4 і –8,9 мг заліза / г печінки (біопсія на суху вагу) відповідно, рівень феритину в сироватці крові знижувався в середньому приблизно до –36 і –926 мкг/л відповідно. При цих самих дозах співвідношення виведення і всмоктування заліза становило 1,02 (показник балансу чистого заліза) та 1,67 (показник виведення чистого заліза) відповідно. Деферасірокс

спричиняв аналогічні реакції в пацієнтів з іншими формами анемії. Добова доза 10 мг / кг маси тіла протягом одного року може підтримувати рівень заліза в печінці і феритину в сироватці крові та індукувати баланс чистого заліза у пацієнтів, яким проводять нечасті переливання або обмінні переливання крові. Рівень феритину в сироватці крові, оцінюваний щомісяця, відображав зміни концентрації заліза в печінці. Зміни рівня феритину в сироватці крові можна застосовувати для спостереження за відповідною реакцією на терапію лікарським засобом. Обмежені клінічні дані (29 пацієнтів з нормальною серцевою функцією на початковому рівні), отримані за допомогою МРТ, показують, що лікування деферасіроком у дозі 10–30 мг/кг на добу протягом 1 року може також знизити рівні заліза в серці (в середньому МРТ T2 збільшився з 18,3 до 23 мілісекунд).

Основний аналіз базового порівняльного дослідження за участю 586 пацієнтів з бета-таласемією та трансфузійним перевантаженням залізом не продемонстрував переваги ефективності деферасіроксу порівняно з дефероксаміном у загальній популяції пацієнтів. Як впливає з аналізу результатів цього дослідження, у підгрупі пацієнтів з концентрацією заліза в печінці ≥ 7 мг заліза / г маси печінки, які застосовували деферасірокс (20 і 30 мг/кг) або дефероксамін (від 35 до ≥ 50 мг/кг), не було продемонстровано переваги в ефективності. У пацієнтів з концентрацією заліза у печінці < 7 мг/г, які застосовували деферасірокс (5 та 10 мг/кг) або дефероксамін (від 20 до 35 мг/кг), не було встановлено переваги ефективності через дисбаланс у дозуванні двох хелаторів. Цей дисбаланс виник тому, що пацієнтам, які приймали дефероксамін, не змінювали дозу, яку вони отримували до дослідження, навіть якщо вона була вищою, ніж доза, зазначена у протоколі. 56 пацієнтів віком до 6 років брали участь у цьому базовому дослідженні, 28 з них отримували деферасірокс.

Як впливає з доклінічних та клінічних досліджень, деферасірокс може бути таким же активним, як дефероксамін, при застосуванні у співвідношенні доз 2:1 (тобто доза деферасіроксу чисельно дорівнює половині дози дефероксаміну). Проте ця рекомендація дозування не оцінювалася проспективно у процесі клінічних випробувань.

Крім того, у пацієнтів із концентрацією заліза в печінці ≥ 7 мг заліза / г маси печінки з різними рідкісними анеміями або серпоподібноклітинною анемією деферасірокс у дозі до 20 і 30 мг/кг зменшував концентрації заліза в печінці та феритину в сироватці крові порівняно з концентраціями в пацієнтів з бета-таласемією.

У процесі 5-річного неекспериментального дослідження, під час якого 267 дітей віком від 2 до < 6 років (на момент включення у дослідження) із трансфузійним гемосидерозом отримували деферасірокс, не спостерігалася клінічно значущої різниці у профілі безпеки та переносності деферасіроксу у дітей віком від 2 до < 6 років порівняно із загальною популяцією дорослих пацієнтів та дітей старшого віку, включаючи підвищення рівня креатиніну сироватки крові на > 33 % вище верхньої межі норми у ≥ 2 послідовних випадках (3,1 %) і підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ) більше ніж у 5 разів вище верхньої межі норми (4,3 %). Поодинокі випадки підвищення рівня АЛТ та аспартатамінотрансферази (АСТ) спостерігалися відповідно у 20 % та 8,3 % зі 145 пацієнтів, які завершили дослідження.

Під час дослідження з безпеки застосування деферасіроксу у вигляді таблеток, вкритих плівковою оболонкою, 173 дорослих та педіатричних пацієнтів із синдромами таласемії, що залежить від трансфузій, або мієлодиспластичним синдромом отримували лікування протягом 24 тижнів. Відзначався подібний профіль безпеки таблеток, вкритих плівковою оболонкою, і таблеток, що диспергуються.

У пацієнтів із синдромами таласемії, що не залежить від трансфузій, і перенасиченням залізом лікування деферасіроком оцінювали в однорічному рандомізованому подвійно сліпому, плацебоконтрольованому дослідженні. У процесі дослідження порівнювали ефективність двох різних схем застосування деферасіроксу (початкові дози 5 та 10 мг/кг на добу, 55 пацієнтів у кожній групі) порівняно з плацебо (56 пацієнтів). У дослідження були включені 145 дорослих пацієнтів та 21 дитина. Основним параметром ефективності була

зміна концентрації заліза в печінці (КЗП) порівняно з вихідним рівнем через 12 місяців лікування. Одним із вторинних параметрів ефективності була зміна концентрації феритину в сироватці крові порівняно з вихідним рівнем через 12 місяців лікування. При застосуванні початкової дози 10 мг/кг на добу деферасірокс знижував показники загального заліза в організмі. У середньому концентрація заліза в печінці зменшилася на 3,80 мг заліза / г сухої ваги у пацієнтів, які отримували деферасірокс (початкова доза 10 мг/кг на добу), і збільшилася на 0,38 мг заліза / г сухої ваги у пацієнтів, які отримували плацебо ($p < 0,001$). У середньому рівень феритину в сироватці крові зменшився на 222,0 мкг/л у пацієнтів, які отримували деферасірокс (початкова доза 10 мг/кг на добу), і збільшився на 115 мкг/л у пацієнтів, які отримували плацебо ($p < 0,001$).

Фармакокінетика.

Після застосування деферасіроксу у формі таблеток, вкритих плівковою оболонкою, спостерігалася вища біодоступність порівняно з деферасіроксом у формі таблеток, що диспергуються. Після коригування дози таблеток, вкритих плівковою оболонкою (до 360 мг), середнє значення площі під кривою «концентрація — час» (AUC) в умовах натщесерце було еквівалентним до такого при застосуванні таблеток, що диспергуються, у дозі 500 мг. Значення максимальної концентрації ($C_{\max}$) збільшилося на 30 % (90 % ДІ [довірчий інтервал]: 20,3–40,0 %), проте клінічний аналіз не показав клінічно значущого ефекту такого збільшення.

Абсорбція.

Після перорального застосування деферасіроксу у формі таблеток, що диспергуються, максимальна концентрація в плазмі крові ($C_{\max}$) досягається приблизно через 1,5–4 години, а абсолютна біодоступність (AUC) становить майже 70 % порівняно із застосуванням внутрішньовенно. Абсолютна біодоступність (AUC) для таблеток, вкритих плівковою оболонкою, не визначалася. Біодоступність деферасіроксу у формі таблеток, вкритих плівковою оболонкою, була на 36 % вищою порівняно з таблетками, що диспергуються. У дослідженні впливу їжі на біодоступність таблеток, вкритих плівковою оболонкою, у здорових добровольців в умовах натщесерце, з їжею з низьким вмістом жирів (вміст жирів < 10 % калорій) або з високим вмістом жиру (вміст жиру > 50 % калорій) значення AUC та $C_{\max}$ деферасіроксу були помірно зниженими після прийому разом з їжею з низьким вмістом жирів (на 11 % та 16 % відповідно). Після прийому разом з їжею з високим вмістом жирів спостерігалася підвищення значення AUC та $C_{\max}$ (на 18 % та 29 % відповідно). Підвищення рівня $C_{\max}$ може бути викликане сумарним ефектом через зміну складу та ефектом від застосування з їжею з високим вмістом жирів. Таким чином, деферасірокс у формі таблеток, вкритих плівковою оболонкою, рекомендовано застосовувати натщесерце або з легкою їжею.

Розподіл.

Деферасірокс значною мірою (99 %) зв'язується з білками плазми крові, майже повністю з альбуміном сироватки; об'єм розподілу у дорослих — приблизно 14 л.

Біотрансформація.

Глюкуронідація — це основний метаболічний шлях деферасіроксу з подальшим виведенням його з жовчю. Ймовірно, відбувається декон'югація глюкуронідів у кишечнику і подальша їх реабсорбція (кишково-печінкова циркуляція): у процесі дослідження за участю здорових добровольців прийом холестираміну після разової дози деферасіроксу призводив до 45 % зниження його AUC.

Деферасірокс глюкуронізується переважно за допомогою УДФ-глюкуронілтрансфери 1A1 і меншою мірою — УДФ-глюкуронілтрансфери 1A3. Каталізований CYP450 (окисний) метаболізм деферасіроксу у людини відбувається незначною мірою (приблизно 8 %). Інгібування метаболізму деферасіроксу гідроксисечовиною *in vitro* не спостерігалася.

Виведення.

Деферасірокс та його метаболіти виводяться переважно з калом (84 % дози). Виведення деферасіроксу та його метаболітів нирками мінімальне (8 % дози). Середній період

напіввиведення ($t_{1/2}$) становить від 8 до 16 годин. Транспортери MRP2 і MXR (BCRP) беруть участь у виділенні деферасіроксу з жовчю.

Лінійність/нелінійність.

$C_{\max}$ і $AUC_{0-24\text{г}}$ деферасіроксу зростає з дозою майже лінійно до стаціонарного стану. Після багаторазового застосування експозиція зростала на коефіцієнт кумуляції від 1,3 до 2,3.

Особливі групи пацієнтів.

Діти. Загальна експозиція деферасіроксу у підлітків (віком від 12 до 17 років) та дітей (віком від 2 до 12 років) після разового і багаторазового застосування була нижчою, ніж у дорослих пацієнтів. У дітей віком до 6 років експозиція була на 50 % нижча, ніж у дорослих, що не має клінічних наслідків, оскільки дозування встановлюють індивідуально, залежно від відповіді на лікування.

Стать. Явний кліренс деферасіроксу у жінок помірно нижчий (на 17,5 %), ніж у чоловіків, що не має клінічних наслідків, оскільки дозування встановлюють індивідуально, залежно від відповіді на лікування.

Пацієнти літнього віку. Фармакокінетика деферасіроксу у пацієнтів літнього віку (віком від 65 років) не вивчалася.

Порушення функції нирок або печінки. Фармакокінетика деферасіроксу у пацієнтів з порушеннями функції нирок та печінки не вивчалася. Не спостерігається впливу на фармакокінетику деферасіроксу при рівнях трансаміназ печінки у 5 разів вище верхньої межі норми.

Під час клінічного дослідження із застосуванням разових доз деферасіроксу 20 мг/кг експозиція в середньому підвищувалася на 16 % у пацієнтів зі слабким порушенням функції печінки (клас А за шкалою Чайлда — П'ю) та на 76 % у пацієнтів з помірним порушенням функції печінки (клас В за шкалою Чайлда — П'ю) порівняно з пацієнтами з нормальною функцією печінки. Середнє значення $C_{\max}$ деферасіроксу у пацієнтів зі слабким або помірним порушенням функції печінки збільшилося на 22 %. Експозиція збільшилася у 2,8 раза у одного пацієнта з тяжким порушенням функції печінки (клас С за шкалою Чайлда — П'ю).

Клінічні характеристики.

Показання.

Для лікування хронічного перенасичення залізом внаслідок багаторазових трансфузій крові (≥ 7 мл/кг/місяць еритроцитарної маси) у пацієнтів з великою бета-таласемією віком від 6 років.

Для лікування хронічного перенасичення залізом внаслідок трансфузій крові, коли терапія дефероксаміном протипоказана або неефективна у таких пацієнтів:

- у пацієнтів віком від 2 до 5 років з великою бета-таласемією з перенасиченням залізом внаслідок частих трансфузій крові (≥ 7 мл/кг/місяць еритроцитарної маси);
- у пацієнтів віком від 2 років з великою бета-таласемією з перенасиченням залізом внаслідок нечастих трансфузій крові (< 7 мл/кг/місяць еритроцитарної маси);
- у пацієнтів віком від 2 років з іншими анеміями.

Для лікування хронічного перенасичення залізом, що потребує хелатної терапії, коли терапія дефероксаміном протипоказана або неефективна, у пацієнтів віком від 10 років з синдромами таласемії, що не залежать від трансфузій.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини або будь-якої допоміжної речовини. Комбінація з іншою залізохелатною терапією — безпека таких комбінацій не встановлена. Кліренс креатиніну < 60 мл/хв або сироватковий креатинін більш як у 2 рази перевищує відповідну вікову межу норми.

Високий ризик мієлодиспластичного синдрому та інші гематологічні і негематологічні злоякісні новоутворення, коли не очікують користі від хелатної терапії через швидке прогресування захворювання.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Безпека застосування деферасіроксу в поєднанні з іншими хелаторами заліза встановлена не була. Таким чином, його не слід поєднувати з іншими залізохелатними терапіями.

Взаємодія з їжею.

$C_{\max}$ деферасіроксу, таблеток, вкритих плівковою оболонкою, збільшувався (на 29 %) при вживанні їжі з високим вмістом жиру. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, можна приймати натщесерце або з легкою їжею, бажано в один і той же час кожного дня (див. розділи «Фармакокінетика» і «Спосіб застосування та дози»).

Метаболізм деферасіроксу залежить від ферментів УДФ-глюкуронілтрансферази. У ході дослідження за участю здорових добровольців одночасне застосування деферасіроксу (разова доза 30 мг/кг) і потужного індуктора УДФ-глюкуронілтрансферази рифампіцину (повторна доза 600 мг/добу) знижувало експозиції деферасіроксу до 44 % (90 % ДІ: 37–51 %). Таким чином, одночасне застосування деферасіроксу з потужними індукторами УДФ-глюкуронілтрансферази (такими як рифампіцин, карбамазепін, фенітоїн, фенобарбітал, ритонавір) може призвести до зниження ефективності деферасіроксу. Слід контролювати вміст феритину в сироватці крові пацієнта під час і після застосування комбінації та в разі потреби коригувати дозу лікарського засобу. Холестирамін значно знижував експозицію деферасіроксу у механістичному дослідженні виявлення рівня внутрішньопечінкової утилізації.

У процесі дослідження за участю здорових добровольців одночасне застосування деферасіроксу і мідазоламу (маркерного субстрату CYP3A4) призводило до зменшення експозиції мідазоламу до 17 % (90 % ДІ: 8–26 %). У клінічних умовах цей ефект може бути більш вираженим. Таким чином, через можливе зниження ефективності слід з обережністю комбінувати деферасірокс із речовинами, що метаболізуються за допомогою CYP3A4 (наприклад із циклоспорином, симвастатином, гормональними протизаплідними засобами, бепридиллом, ерготаміном).

У процесі дослідження за участю здорових добровольців одночасне застосування деферасіроксу як помірного інгібітора CYP2C8 (30 мг/кг на добу) з репаглінідом, субстратом CYP2C8, прийнятим у разовій дозі 0,5 мг, підвищувало AUC і $C_{\max}$ репаглініду приблизно в 2,3 раза (90 % ДІ: 2,03–2,63) і в 1,6 раза (90 % ДІ: 1,42–1,84) відповідно. Оскільки не було встановлено взаємодії з дозами репаглініду, вищими 0,5 мг, одночасного застосування деферасіроксу з репаглінідом слід уникати. Якщо поєднання є необхідним, слід проводити ретельний клінічний контроль та контроль рівня глюкози в крові. Не можна виключати взаємодії між деферасіроком і іншими субстратами CYP2C8, такими як паклітаксел.

У процесі дослідження за участю здорових добровольців одночасне застосування деферасіроксу як інгібітора CYP1A2 (повторна доза 30 мг/кг/добу) і субстрату CYP1A2 теофіліну (разова доза 120 мг) призвело до збільшення AUC теофіліну до 84 % (90 % ДІ: 73–95 %). $C_{\max}$ при прийомі разової дози не була порушена, але очікується збільшення $C_{\max}$ теофіліну при довготривалому застосуванні. Таким чином, одночасне застосування деферасіроксу з теофіліном не рекомендується. Якщо деферасірокс і теофілін застосовуються одночасно, слід контролювати концентрацію теофіліну та розглядати можливість зниження його дози. Не можна виключати взаємодію між деферасіроком і іншими субстратами CYP1A2. У разі застосування речовин, які переважно метаболізуються CYP1A2 і мають низький терапевтичний індекс (наприклад, клозапін, тизанідин), потрібно дотримуватись тих же рекомендацій, що й для застосування теофіліну.

Одночасне застосування лікарського засобу й антацидних препаратів, що містять алюміній, офіційно не вивчалось. Хоча деферасірокс має більш низьку спорідненість з алюмінієм, ніж

із залізом, лікарський засіб не рекомендується приймати разом з антацидними препаратами, що містять алюміній.

Одночасне застосування деферасіроксу з речовинами, що мають ульцерогенний потенціал, такими як нестероїдні протизапальні препарати [НПЗП] (включаючи ацетилсаліцилову кислоту у високих дозах), кортикостероїди або пероральні бісфосфонати, збільшує ризик шлунково-кишкової токсичності. Одночасне застосування лікарського засобу з антикоагулянтами також збільшує ризик шлунково-кишкової кровотечі. Потрібний ретельний клінічний контроль при поєднанні деферасіроксу з цими речовинами.

Одночасне введення деферасіроксу і бусульфану призводить до збільшення рівня AUC бусульфану, але механізм взаємодії залишається незрозумілим. Якщо можливо, слід оцінити фармакокінетику (AUC, кліренс) досліджуваної дози бусульфану, щоб забезпечити коригування дози.

Особливості застосування.

Функція нирок.

Застосування деферасіроксу вивчалось лише у пацієнтів з початковим рівнем креатиніну сироватки крові в межах норми, що відповідає віку.

Під час клінічних випробувань приблизно у 36 % пацієнтів виникло дозозалежне підвищення рівня креатиніну сироватки крові на $> 33\%$ у ≥ 2 послідовних випадках, іноді вище верхньої межі норми. Приблизно у двох третин пацієнтів, у яких відмічалось підвищення рівня креатиніну сироватки крові, показники повернулися до рівня нижче 33 % без корекції дози. У решти пацієнтів підвищення рівня креатиніну сироватки крові не завжди відповідало на зниження дози або припинення застосування лікарського засобу. Випадки гострої ниркової недостатності були зареєстровані при дослідженні застосування лікарського засобу. У деяких випадках погіршення ниркової функції призвело до ниркової недостатності, що потребувало тимчасового або постійного діалізу.

Причини підвищення рівня креатиніну сироватки крові з'ясовані не були. Особливу увагу слід приділяти контролю креатиніну сироватки крові у пацієнтів, які одночасно отримують лікарські засоби, що пригнічують функцію нирок, та у пацієнтів, які отримують високі дози лікарського засобу та/або мають низьку частоту трансфузії (< 7 мл/кг/місяць еритроцитарної маси або < 2 одиниць/місяць для дорослих). Хоча збільшення небажаних явищ з боку нирок не спостерігалось після збільшення дози до 30 мг/кг у процесі клінічних випробувань, не можна виключати підвищеного ризику небажаних явищ з боку нирок при застосуванні деферасіроксу у вигляді таблеток, вкритих плівковою оболонкою, у дозі більше 21 мг/кг.

Рекомендовано оцінювати рівень креатиніну сироватки крові до початку терапії та повторно після початку лікування. Креатинін сироватки крові, кліренс креатиніну (обчислені за формулами Кокрофта — Голта або MDRD у дорослих і за формулою Шварца у дітей) та/або рівень цистатину С в плазмі крові слід контролювати 1 раз на тиждень протягом першого місяця лікування або зміни терапії деферасіроксу та раз на місяць після цього. Пацієнти із захворюваннями нирок в анамнезі та пацієнти, які отримують лікарські засоби, що пригнічують функцію нирок, більш схильні до ускладнень. Слід підтримувати адекватну гідратацію у пацієнтів, у яких виникає діарея або блювання.

У процесі досліджень повідомляли про випадки розвитку метаболічного ацидозу на тлі лікування деферасіроksom. У більшості цих пацієнтів відмічалися порушення функції нирок, ниркова тубулопатія (синдром Фанконі), діарея або стани, при яких порушується кислотно-лужна рівновага. Потрібно контролювати показники кислотно-лужної рівноваги відповідно до клінічних показань у цій групі пацієнтів. Слід розглянути можливість припинення терапії деферасіроksom пацієнтів, у яких відмічається метаболічний ацидоз. Повідомлялося про випадки тяжких форм ниркової тубулопатії (таких як синдром Фанконі) та ниркової недостатності, пов'язаних зі змінами свідомості в умовах гіперамонемічної енцефалопатії у пацієнтів, які отримували деферасірокс, переважно у дітей. Рекомендується

враховувати гіперамонемічну енцефалопатію та вимірювати рівень аміаку у пацієнтів, у яких розвиваються незрозумілі зміни психічного стану під час терапії деферасіроком.

Таблиця 1.

Корекція дози та призупинення лікування для контролю функції нирок.

	Креатинін сироватки крові		Кліренс креатиніну
Перед початком терапії	2 рази	та	1 раз
Протипоказано			< 60 мл/хв
Контроль			
- Перший місяць після початку терапії або зміни дози	щотижня	та	щотижня
- Надалі	щомісячно	та	щомісячно
Зниження добової дози на 10 мг/кг/добу (таблетки, вкриті плівковою оболонкою). <i>Якщо нижчезазначені параметри нирок спостерігаються під час двох послідовних візитів та не можуть бути пов'язані з іншими причинами.</i>			
Дорослі	> 33 % вище середнього значення до лікування	та	зниження < НМН* (< 90 мл/хв)
Діти	> норма, що відповідає віку**	та/або	зниження < НМН* (< 90 мл/хв)
Після зниження дози припинити лікування, якщо			
Дорослі та діти	Залишається > 33 % вище середнього значення до лікування	та/або	зниження < НМН* (< 90 мл/хв)

*НМН: нижня межа норми.

**ВМН: верхня межа норми.

Лікування можна відновити залежно від індивідуальних показників. Зниження дози або призупинення лікування можна розглядати у разі виникнення відхилень на рівні маркерів ниркової тубулярної функції та/або відповідно до клінічних показань:

- протеїнурія (тест слід проводити до початку терапії і далі — щомісяця);
- глюкозурія у пацієнтів, які не страждають на цукровий діабет, та низькі рівні калію, фосфату, магнію або уратів у сироватці крові, фосфатурії, аміноацидурії (контроль за необхідності).

Ниркова тубулопатія в основному зареєстрована у дітей та підлітків з бета-таласемією, які застосовували лікарський засіб.

Пацієнтів потрібно направити до фахівця з ренальної медицини, а в подальшому можна провести спеціальні дослідження (такі як ниркова біопсія), якщо, незважаючи на зменшення дози і переривання терапії, рівень креатиніну сироватки крові залишається значно підвищеним та спостерігаються постійні відхилення інших функцій нирок (наприклад, протеїнурія, синдром Фанконі).

Функція печінки.

Підвищення печінкових проб спостерігалось у пацієнтів, які застосовували деферасірокс. Повідомлялося про випадки печінкової недостатності, іноді з летальним наслідком. Тяжкі форми, пов'язані зі змінами свідомості в умовах гіперамонемічної енцефалопатії, можуть виникати у пацієнтів, які отримували деферасірокс, особливо у дітей. Рекомендується враховувати гіперамонемічну енцефалопатію та вимірювати рівень аміаку у пацієнтів, у яких розвиваються незрозумілі зміни психічного стану під час терапії деферасіроком. Слід подбати про підтримку адекватної гідратації у пацієнтів, у яких спостерігаються явища, що сприяють зниженню об'єму циркулюючої крові (такі як діарея

або блювання), особливо у дітей з гострими захворюваннями. Більшість повідомлень про печінкову недостатність стосувалися пацієнтів із вираженими супутніми захворюваннями, в тому числі з уже наявним хронічним захворюванням печінки (включаючи цироз і гепатит С) та поліорганною недостатністю. Однак не може бути виключена роль деферасіроксу як сприяючого або обтяжуючого фактора (див. розділ «Побічні реакції»). Рекомендовано перевіряти рівні трансаміназ, білірубину і лужної фосфатази до початку лікування, кожні 2 тижні протягом першого місяця і потім один раз на місяць. При стійкому і прогресуючому підйомі рівня трансаміназ у сироватці, який не можна віднести на рахунок інших причин, прийом деферасіроксу слід припинити. Після з'ясування причин відхилень результатів аналізів функції печінки або після повернення їх до нормального рівня можна розглянути можливість відновлення лікування деферасіроком у нижчій дозі із подальшим поступовим її підвищенням.

Деферасірокс не рекомендується пацієнтам із тяжкими порушеннями функції печінки (клас С за шкалою Чайлда — П'ю).

Таблиця 2.

Рекомендації з проведення контролю безпеки.

Показник	Частота
Рівень креатиніну сироватки крові	Подвійний до початку терапії. Щотижня протягом першого місяця терапії та протягом першого місяця після зміни дози. Потім щомісяця.
Кліренс креатиніну та/або рівень цистатину С у плазмі крові	До початку терапії. Щотижня протягом першого місяця терапії та протягом першого місяця після зміни дози. Потім щомісяця.
Протеїнурія	До початку терапії. Потім щомісяця.
Інші маркери ниркової тубулярної функції (наприклад глюкозурія, не пов'язана з діабетом та низькими рівнями в сироватці крові калію, фосфатів, магнію або уратів, фосфатурія, аміноацидурія)	За необхідності.
Рівні трансаміназ, білірубину і лужної фосфатази в сироватці крові	До початку терапії. Кожні 2 тижні протягом першого місяця терапії. Потім щомісяця.
Перевірка слуху і зору	До початку терапії. Потім щороку.
Маса тіла, ріст та статевий розвиток	До початку терапії. Щороку у дітей.

У хворих із передбачуваною короткою тривалістю життя (наприклад, із високим ступенем ризику мієлодиспластичного синдрому), особливо коли супутні захворювання збільшують ризик небажаних явищ, користь терапії деферасіроком може бути обмежена і може бути знижена ризиками. Як наслідок, застосування цим пацієнтам деферасіроксу не рекомендується.

З обережністю слід застосовувати лікарський засіб пацієнтам літнього віку у зв'язку з вищою частотою небажаних реакцій (зокрема діареї).

Дані щодо дітей із таласемією, що не залежить від трансфузії, обмежені. Тому терапію лікарським засобом слід проводити разом із моніторингом стану пацієнта для виявлення побічних реакцій та визначення рівня заліза. Крім того, перед початком лікування

деферасіроksom дітей з тяжким перенасиченням заліза з таласемією, що не залежить від трансфузії, лікар повинен знати, що наслідки довготривалого впливу для таких пацієнтів дотепер невідомі.

Шлунково-кишковий тракт.

Були зареєстровані виразки та кровотечі з верхнього відділу шлунково-кишкового тракту у пацієнтів, включаючи дітей і підлітків, які застосовували деферасірокс. У деяких пацієнтів спостерігалися множинні виразки. Повідомлялося про виразки, ускладнені перфорацією шлунково-кишкового тракту. Також повідомлялося про летальні шлунково-кишкові кровотечі, особливо у літніх пацієнтів, які мали гематологічні злоякісні новоутворення та/або низьку кількість тромбоцитів. Лікарі повинні повідомити пацієнтів про ознаки та симптоми шлунково-кишкових виразок і кровотеч під час терапії лікарським засобом. У разі виникнення шлунково-кишкової виразки або кровотечі з верхнього відділу шлунково-кишкового тракту слід припинити застосування деферасіроксу і негайно розпочати додаткове обстеження та лікування. Слід дотримуватися обережності пацієнтам, які приймають деферасірокс одночасно з лікарськими засобами, що мають ульцерогенний потенціал (такі як НПЗП, кортикостероїди або пероральні бісфосфонати), пацієнтам, які приймають антикоагулянти і пацієнтам з кількістю тромбоцитів нижче $50\,000/\text{мм}^3$ ($50 \times 10^9/\text{л}$).

Порушення з боку шкіри.

Під час застосування деферасіроксу можуть з'явитися висипи на шкірі. У більшості випадків висипи зникають спонтанно. Якщо у зв'язку з висипанням лікування переривали, після зникнення висипу терапію можна відновити в нижчій дозі і з подальшим поступовим її підвищенням. У тяжких випадках це поновлення можна проводити у поєднанні з короткочасним прийомом пероральних стероїдів. Повідомлялося про тяжкі шкірні побічні реакції, у тому числі синдром Стівенса — Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (ТЕН) та медикаментозна реакція з еозинофілією і системними проявами (DRESS-синдром), що можуть призводити до летальних наслідків. Якщо є підозра на виникнення тяжких шкірних побічних реакцій, застосування лікарського засобу слід негайно припинити і не відновлювати. У разі призначення лікарського засобу пацієнтів слід проінформувати про симптоми тяжких шкірних реакцій, які слід ретельно контролювати.

Реакції підвищеної чутливості.

Випадки серйозних реакцій гіперчутливості (таких як анафілаксія та ангіоневротичний набряк) були зареєстровані у пацієнтів, які отримували деферасірокс, переважно протягом першого місяця лікування. При виникненні таких реакцій лікарський засіб слід відмінити і призначити відповідне медикаментозне лікування. Застосування деферасіроксу не слід відновлювати пацієнтам, у яких спостерігалися реакції гіперчутливості, через ризик виникнення анафілактичного шоку.

Органи зору та слуху.

Були зареєстровані випадки порушення слуху (зниження слуху) та зору (помутніння кришталика, неврит зорового нерва, зміни сітківки). Перед початком лікування і через рівні інтервали (кожні 12 місяців) рекомендується перевірка слуху і зору (включаючи фундоскопію). При виявленні порушень під час лікування слід розглянути можливість зменшення дози або припинення лікування.

Порушення з боку крові.

Були повідомлення про лейкопенію, тромбоцитопенію чи панцитопенію (або загострення цих порушень) та про загострення анемії у пацієнтів, які отримували деферасірокс. Більшість цих пацієнтів уже мали гематологічні порушення, які часто пов'язані з кістковомозковою недостатністю. Проте не може бути виключена сприяюча або обтяжуюча роль цього лікарського засобу. Переривання лікування слід розглядати для пацієнтів, у яких виникає цитопенія невідомої етіології.

Інші фактори.

Рекомендовано щомісячний контроль рівня феритину в сироватці крові для оцінки реакції пацієнта на терапію та уникнення передозування. Зменшення дози або ретельне спостереження за функцією нирок, печінки та рівнем феритину в сироватці крові рекомендується в періоди лікування високими дозами та коли рівень феритину в сироватці крові наближається до цільового діапазону. Якщо рівень феритину в сироватці крові постійно падає нижче 500 мкг/л (при трансфузійному перенасиченні залізом) або нижче 300 мкг/л (при синдромах таласемії, що не залежать від трансфузій), слід розглянути питання про припинення лікування.

Результати тестів креатиніну сироватки крові, феритину сироватки крові і трансаміназ сироватки крові слід реєструвати та регулярно оцінювати для виявлення тенденцій. Також потрібно вносити ці результати у картку пацієнта.

У процесі досліджень ріст і статевий розвиток дітей, які отримували деферасірокс протягом 5 років, не були порушені. Однак, як загальний запобіжний захід, при лікуванні перенасичення залізом внаслідок трансфузії у дітей слід контролювати масу тіла, ріст та статевий розвиток через рівні інтервали (кожні 12 місяців).

Серцева дисфункція — відоме ускладнення тяжкого перевантаження залізом. Серцеву функцію слід перевіряти у пацієнтів з тяжким перевантаженням залізом під час тривалого лікування деферасіроксом.

Не рекомендується одночасне застосування деферасіроксу з алюмінієвмісними антацидними лікарськими засобами. Не рекомендується одночасне застосування деферасіроксу з репаглінідом (субстратом CYP2C8) або із субстратами CYP1A2, що мають вузький терапевтичний індекс, такими як теофілін, клозапін або тизанідин. *Важлива інформація про допоміжні речовини.*

Цей лікарський засіб містить лактозу. Якщо у пацієнта встановлено непереносимість деяких цукрів, потрібно проконсультуватися з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Клінічні дані щодо впливу деферасіроксу на перебіг вагітності відсутні. Дослідження на тваринах показали певну репродуктивну токсичність при введенні матері токсичних доз. Потенційний ризик для людини невідомий.

Таким чином, не рекомендується застосовувати деферасірокс у період вагітності, якщо тільки для цього немає життєво важливих показань.

Лікарський засіб може знижувати ефективність гормональних контрацептивів (див. розділ «Особливості застосування»), тому жінкам репродуктивного віку рекомендується використовувати додаткові або альтернативні негормональні форми контрацепції на тлі прийому деферасіроксу.

Період грудного годування.

У дослідженнях на тваринах було виявлено, що деферасірокс швидко й екстенсивно виділяється у грудне молоко. Впливу на потомство виявлено не було. Невідомо, чи виділяється деферасірокс у грудне молоко людини. Грудне годування під час лікування деферасіроксом не рекомендоване.

Фертильність.

Немає даних щодо фертильності у людини. У тварин не було виявлено небажаної дії на фертильність самок або самців.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Дослідження впливу деферасіроксу на здатність керувати автотранспортом і іншими механізмами не проводилися. Пацієнти, які відчувають несприятливий вплив, запаморочення, повинні утримуватися від керування автомобілем та роботи з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Трансфузійне перенасичення залізом.

Початкове та підтримувальне лікування деферасіроksom повинні проводити лікарі, які мають досвід лікування хронічного перенасичення залізом. Рекомендовано починати лікування після трансфузії приблизно 20 одиниць (≈ 100 мл/кг) еритроцитарної маси або за наявності даних клінічного контролю, що свідчать про хронічне перенасичення залізом (наприклад, при концентрації феритину в сироватці крові > 1000 мкг/л). Дози (у мкг/кг) потрібно розрахувати та округлити до найближчого дозування цілої таблетки.

Метою залізохелатної терапії є виведення заліза, введеного при трансфузії, та, якщо потрібно, зниження існуючої концентрації заліза.

Таблиця 3.

Рекомендовані дози при перенасиченні залізом внаслідок трансфузій крові.

	Таблетки, вкриті плівковою оболонкою	Трансфузії		Рівні феритину в сироватці крові
Початкова доза	14 мкг/кг на добу	Після 20 одиниць (приблизно 100 мл/кг) упакованих еритроцитів (PRBC)	або	$> 1\,000$ мкг/л
Альтернативні початкові дози	21 мкг/кг на добу	> 14 мкг/місяць PRBC (приблизно > 4 одиниць/місяць для дорослих)		
	7 мкг/кг на добу	< 7 мкг/місяць PRBC (приблизно < 2 одиниць/місяць для дорослих)		
Для пацієнтів, для яких була ефективною терапія дефероксаміном	1/3 дози дефероксаміну			
Моніторинг				Щомісяця
Цільовий діапазон				500– 1 000 мкг/л
Етапи корекції дози (кожні 3–6 місяців)	Збільшення дози			$> 2\,500$ мкг/л
	3,5–7 мкг/кг на добу			
	До 28 мкг/кг на добу			
	Зменшення дози			
	3,5–7 мкг/кг/добу			$< 2\,500$ мкг/л
	У пацієнтів, яким застосовували дози > 21 мкг/кг на добу			
	Цільовий діапазон досягнуто			500– 1 000 мкг/л
Максимальна доза	28 мкг/кг на добу			
З урахуванням призупинення лікування				< 500 мкг/л

Дозування.

Початкова доза.

Рекомендована початкова добова доза деферасіроксу становить 14 мг / кг маси тіла. Для пацієнтів, які потребують зниження підвищених рівнів заліза в організмі і які отримують більше 14 мл/кг/місяць еритроцитарної маси (приблизно > 4 одиниць/місяць для дорослого пацієнта), початкова добова доза може становити 21 мг/кг.

Для пацієнтів, які не потребують зниження підвищених рівнів заліза в організмі і які отримують менше 7 мл/кг/місяць еритроцитарної маси (приблизно < 2 одиниць/місяць для дорослого пацієнта), початкова добова доза може становити 7 мг/кг.

Необхідно контролювати реакцію пацієнта та розглядати можливість підвищення дози, якщо не досягнуто достатнього ефекту.

Пацієнтам із хорошою клінічною відповіддю на лікування дефероксаміном можна призначати початкову дозу деферасіроксу, що становить 1/3 дози дефероксаміну (наприклад, пацієнт, який отримує дефероксамін у дозі 40 мг/кг/добу протягом 5 днів, може бути переведений на початкову добову дозу деферасіроксу 14 мг/кг на добу). Якщо добова доза становить менше 14 мг / кг маси тіла, необхідно контролювати клінічну відповідь пацієнта та розглянути можливість підвищення дози, якщо не отримано достатнього ефекту.

Корекція дози.

Рекомендується щомісячно контролювати рівень феритину в сироватці крові та у разі необхідності коригувати дозу деферасіроксу кожні 3–6 місяців на основі змін рівня феритину в сироватці крові. Корекцію дози потрібно здійснювати поетапно на 3,5–7 мг/кг відповідно до індивідуальної реакції пацієнта і терапевтичних цілей (підтримання або зниження рівня заліза). Для пацієнтів, у яких застосування даного лікарського засобу у дозі 21 мг/кг не забезпечує необхідного контролю (наприклад, рівні феритину в сироватці крові постійно перевищують 2500 мкг/л і не виявляють тенденції до зниження з часом), можливе застосування дози до 28 мг/кг. Дані щодо довгострокової ефективності та безпеки деферасіроксу при застосуванні в дозах понад 30 мг/кг дотепер обмежені (після збільшення дози за 264 пацієнтами здійснювалося спостереження протягом в середньому 1 року). У разі дуже незадовільного контролю гемосидерозу в дозі до 30 мг/кг подальше збільшення (максимум дози 28 мг/кг) може не забезпечити задовільного контролю і можуть бути розглянуті альтернативні варіанти лікування. Якщо задовільний контроль не забезпечується дозами понад 21 мг/кг, не слід продовжувати лікування в таких дозах і потрібно розглядати альтернативні варіанти лікування. Не рекомендовано призначати лікарський засіб у дозі понад 28 мг/кг, оскільки досвід застосування обмежений. Пацієнтам, які застосовують лікарський засіб у дозі понад 21 мг/кг, слід розглядати можливість зниження дози поетапно на 3,5–7 мг/кг при досягненні контролю (наприклад, рівні феритину в сироватці крові постійно нижчі 2 500 мкг/л та виявляють тенденції до зниження з часом). Пацієнтам, у яких рівень феритину в сироватці крові досяг бажаного показника (зазвичай між 500 та 1 000 мкг/л), знижувати дозу необхідно поступово на 3,5–7 мг/кг, щоб підтримати значення сироваткових рівнів феритину в рамках бажаного діапазону. Якщо рівень феритину в сироватці крові послідовно знижується до значення менше 500 мкг/л, лікування слід припинити.

Синдроми таласемії, що не залежать від трансфузій.

Слід розпочинати хелатну терапію лише за наявності перенасичення залізом (концентрація заліза у печінці [КЗП] ≥ 5 мг Fe / г сухої ваги або рівні феритину в сироватці крові стабільно > 800 мкг/л). Показник КЗП є пріоритетним для визначення перенасичення залізом і повинен використовуватися, якщо це можливо. Слід дотримуватись обережності під час проведення хелатної терапії у всіх пацієнтів для мінімізації ризику перенасичення хелатами.

Таблиця 4.

Рекомендовані дози при синдромі таласемії, що не залежать від трансфузій.

	Таблетки, вкриті плівковою оболонкою	Концентрація заліза в печінці (КЗП)*		Рівні феритину в сироватці крові
Початкова доза	7 мг/кг на добу	≥ 5 мг заліза / г сухої ваги	або	> 800 мкг/л
Контроль				Щомісяця
Етапи корекції дози (кожні 3–6 місяців)	Збільшення дози 3,5–7 мг/кг на добу	≥ 7 мг заліза / г сухої ваги	або	> 2000 мкг/л
	Зменшення дози 3,5–7 мг/кг на добу	< 7 мг заліза / г сухої ваги	або	≤ 2000 мкг/л
Максимальна доза	14 мг/кг на добу			
	7 мг/кг на добу			
	Для дорослих Для дітей	Не оцінювалось	та	≤ 2000 мкг/л
Призупинення лікування		< 3 мг заліза / г сухої ваги	або	< 300 мкг/л
Відновлення лікування		Не рекомендовано		

*Визначення концентрації заліза в печінці є переважним методом визначення рівня перенасичення залізом.

Початкова доза.

Рекомендована початкова добова доза деферасіроксу для пацієнтів із синдромами таласемії, що не залежать від трансфузій, становить 7 мг/кг маси тіла.

Корекція дози.

Рекомендується щомісячно контролювати рівень феритину в сироватці крові. Через 3–6 місяців лікування слід розглядати доцільність поетапного підвищення дози на 3,5–7 мг/кг, якщо показник КЗП у пацієнта ≥ 7 мг Fe / г сухої ваги або рівні феритину в сироватці крові стабільно > 2000 мкг/л і не виявляють тенденції до зниження з часом, а пацієнт добре переносить лікарський засіб. Не рекомендовано призначати лікарський засіб у дозах понад 14 мг/кг, оскільки досвід застосування доз вище цього рівня пацієнтам з синдромами таласемії, що не залежать від трансфузій, відсутній.

Для пацієнтів, яким показник КЗП не визначали, а рівень феритину в сироватці крові ≤ 2000 мкг/л, дози не повинні перевищувати 7 мг/кг.

Для пацієнтів, яким доза була підвищена до > 7 мг/кг, рекомендується знизити дозу до 7 мг/кг або менше, коли показник КЗП < 7 мг Fe / г сухої ваги або рівень феритину в сироватці крові ≤ 2000 мкг/л.

Припинення лікування.

Після досягнення задовільного рівня заліза в організмі (КЗП < 3 мг Fe / г сухої ваги або рівні феритину в сироватці крові < 300 мкг/л) лікування слід припинити. Відсутні дані про повторне лікування пацієнтів, у яких спостерігається повторне накопичення заліза після досягнення задовільного рівня заліза в організмі, отже повторне лікування не може бути рекомендовано.

Особливі групи пацієнтів.

Пацієнти літнього віку (понад 65 років).

Рекомендації щодо дозування для пацієнтів літнього віку такі ж, як описано вище. У процесі досліджень у пацієнтів літнього віку була більш висока частота небажаних реакцій, ніж у молодших пацієнтів (зокрема діареї), тому слід ретельно стежити за небажаними явищами, які можуть потребувати корекції дози.

Пацієнти із порушеннями функції нирок.

Застосування деферасіроксу пацієнтам із нирковою дисфункцією не вивчалось та протипоказано пацієнтам із кліренсом креатиніну < 60 мл/хв.

Пацієнти із порушеннями функції печінки.

Застосування лікарського засобу пацієнтам із тяжкими порушеннями функції печінки не рекомендується (клас С за шкалою Чайлда — П'ю). Для пацієнтів з помірними порушеннями функції печінки (клас В за шкалою Чайлда — П'ю) дозу слід зменшити до 50 %. Лікарський засіб треба застосовувати з обережністю таким пацієнтам. Потрібно контролювати функцію печінки у всіх пацієнтів кожні 2 тижні протягом першого місяця, а потім щомісяця.

Спосіб застосування.

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, слід ковтати цілими, запиваючи водою. Для пацієнтів, які не здатні ковтати цілі таблетки, їх можна подрібнити та додати в м'яку їжу, наприклад йогурт або яблучне пюре. Лікарський засіб слід вжити негайно та повністю, не зберігати для подальшого застосування.

Приймати 1 раз на день, бажано в один і той же час, можна приймати натщесерце або з легкою їжею.

Діти.

Рекомендації щодо дозування для дітей віком від 2 до 17 років такі ж, як для дорослих пацієнтів. При розрахунку дози слід враховувати зміни маси тіла дітей з часом. У дітей віком від 2 до 5 років експозиція нижча, ніж у дорослих. Тому ця вікова група може потребувати вищих доз, ніж необхідно дорослим. Однак початкова доза повинна бути такою ж, як для дорослих, а далі титрується індивідуально.

Для дітей із синдромом таласемії, що не залежать від трансфузій, доза не має перевищувати 7 мг/кг. У цих пацієнтів ретельний контроль показника КЗП та рівнів феритину в сироватці крові є необхідним для уникнення перенасичення хелатами: окрім щомісячної оцінки рівнів феритину в сироватці крові, слід ретельно контролювати КЗП кожні 3 місяці, якщо рівень феритину в сироватці крові становить ≤ 800 мкг/л. Рекомендується щомісячно контролювати рівень феритину в сироватці крові, щоб оцінити реакцію пацієнта на терапію та мінімізувати ризик перенасичення хелатами.

Безпека та ефективність застосування лікарського засобу для дітей від народження до 23 місяців ще не встановлені.

Передозування.

Симптоми. Ранні ознаки гострого передозування — це ефекти з боку травного тракту, такі як біль у животі, діарея, нудота та блювання. Повідомлялося про печінкові і ниркові порушення, включаючи випадки підвищення рівнів печінкових ферментів і креатиніну, що повертаються до норми після припинення лікування. Помилково введена разова доза 90 мг/кг спричинила синдром Фанконі, який зникає після припинення лікування. *Лікування.* Не існує специфічного антидоту при передозуванні деферасіроксу. Можуть бути застосовані стандартні процедури лікування передозування, а також симптоматичне лікування, якщо це медично доцільно.

Побічні реакції.

Під час лікування деферасіроksom у дорослих і дітей найчастіше виникали побічні реакції з боку ШКТ: в основному нудота, блювання, діарея або біль у животі та висипання на шкірі. Діарея спостерігалася частіше у дітей віком від 2 до 5 років, ніж у старших пацієнтів. Ці реакції є дозозалежними, загалом слабо або помірно виражені; у більшості випадків вони зникають навіть при продовженні застосування лікарського засобу. Під час клінічних досліджень у пацієнтів спостерігалось дозозалежне підвищення концентрації креатиніну в сироватці крові, тоді як таке підвищення у більшості пацієнтів залишалось в межах норми. Зменшення середнього значення кліренсу креатиніну спостерігалось як у дорослих, так і у

дітей з бета-таласемією і перенасиченням залізом протягом першого року лікування, але є докази того, що у наступні роки не спостерігалось подальшого зниження середнього значення кліренсу креатиніну. Повідомлялося про підвищення рівня печінкових трансаміназ. Рекомендується регулярно проводити тести показників функції нирок і печінки. Порухення слуху (зниження слуху) та зору (помутніння кришталика) спостерігались нечасто; також рекомендується проводити щорічні обстеження. При застосуванні лікарського засобу повідомлялося про тяжкі шкірні побічні реакції, у тому числі синдром Стівенса — Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (ТЕН) і медикаментозна реакція з еозинофілією та системними проявами (DRESS-синдром). Категорія частоти небажаних реакцій визначається таким чином: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$); частота невідома (неможливо встановити за наявними даними). У рамках кожної групи за частотою побічні реакції представлені в порядку зменшення тяжкості проявів.

З боку крові та лімфатичної системи: частота невідома — панцитопенія¹, тромбоцитопенія¹, посилення анемії¹, нейтропенія¹.

З боку імунної системи: частота невідома — реакції гіперчутливості (включаючи анафілаксію та ангіоневротичний набряк)¹.

З боку обміну речовин, метаболізму: частота невідома — метаболічний ацидоз¹.

З боку психіки: нечасто — занепокоєння, порушення сну.

З боку нервової системи: часто — головний біль; нечасто — запаморочення.

З боку органів зору: нечасто — катаракта, макулопатія; рідко — неврит зорового нерва.

З боку органів слуху і вестибулярного апарату: нечасто — зниження слуху.

З боку дихальної системи: нечасто — біль у гортані.

З боку травного тракту: часто — діарея, запор, блювання, нудота, біль у животі, здуття живота, диспепсія; нечасто — шлунково-кишкова кровотеча, виразка шлунка (включаючи множинні виразки), виразка дванадцятипалої кишки, гастрит; рідко — запалення стравоходу; частота невідома — гастроінтестинальна перфорація¹, гострий панкреатит¹.

З боку гепатобіліарної системи: часто — підвищення рівня трансаміназ; нечасто — гепатит, жовчнокам'яна хвороба; частота невідома — печінкова недостатність^{1,2}.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: часто — висипання, свербіж; нечасто — порушення пігментації; рідко — медикаментозна реакція з еозинофілією та системними проявами (DRESS-синдром); частота невідома — синдром Стівенса — Джонсона¹, гіперсенситивний васкуліт¹, кропив'янка¹, мультиформна еритема¹, алопеція¹, токсичний епідермальний некроліз (ТЕН)¹.

З боку нирок і сечовивідних шляхів: дуже часто — підвищення рівня креатиніну в крові; часто — протеїнурія; нечасто — розлад функції каналців² (набутий синдром Фанконі), глюкозурія; частота невідома — гостра ниркова недостатність¹, тубулоінтерстиціальний нефрит¹, нефролітіаз¹, гострий тубулярний некроз¹.

Загальні розлади та реакції у місці введення: нечасто — підвищення температури тіла, набряк, втома.

¹ Небажані реакції, зареєстровані зі спонтанних повідомлень, для яких не завжди можна надійно встановити частоту або причинний зв'язок із дією лікарського засобу.

² Повідомлялося про тяжкі форми, пов'язані зі змінами свідомості в умовах гіперамонемічної енцефалопатії.

У 2 % випадків були зареєстровані жовчні камені і пов'язані з ними порушення з боку жовчовивідних шляхів. Також у 2 % випадків спостерігалось підвищення активності печінкових трансаміназ. Іноді (0,3 % випадків) спостерігалось підвищення рівня печінкових трансаміназ більше ніж у 10 разів від верхньої межі норми, що свідчить про розвиток гепатиту. Повідомлялося про випадки розвитку печінкової недостатності, іноді летальні, особливо у пацієнтів з уже наявним цирозом печінки. Під час досліджень повідомлялося про випадки розвитку метаболічного ацидозу. У більшості цих пацієнтів відмічалось

порушення функції нирок, ниркова тубулопатія (синдром Фанконі), діарея або стани, при яких порушується кислотно-лужна рівновага. Випадки розвитку серйозного гострого панкреатиту спостерігалися без документально підтверджених супутніх захворювань біліарної системи. Як і при застосуванні інших хелаторів заліза, повідомлялося про високу частоту втрати слуху та помутніння кришталика (рання катаракта).

Ретроспективний метааналіз даних щодо 2102 дорослих та дітей з β -таласемією і трансфузійним перенасиченням залізом (у тому числі за різними показниками, такими як інтенсивність трансфузії, спосіб застосування та тривалість лікування), які проходили лікування у двох рандомізованих клінічних дослідженнях та чотирьох відкритих дослідженнях тривалістю до 5 років, показав, що середнє значення кліренсу креатиніну зменшилося на 13,2 % у дорослих пацієнтів (95 % ДІ: від -14,4 % до 12,1 %; n = 935) і на 9,9 % (95 % ДІ: від -11,1 % до 8,6 %; n = 1 142) у дітей протягом першого року лікування. У субпопуляції пацієнтів, які лікувалися більше ніж 1 рік (n = 250 більше 5 років), у наступні роки не спостерігалось подальшого зниження середнього значення кліренсу креатиніну.

У пацієнтів із синдромами таласемії, що не залежить від трансфузій, і з перенасиченням залізом при прийомі деферасіроксу у дозі 10 мг/кг/добу найчастішими пов'язаними з лікарським засобом небажаними явищами були діарея (9,1 %), висипання (9,1 %) та нудота (7,3 %). Відхилення у показниках сироваткового креатиніну та кліренсу креатиніну були зареєстровані відповідно у 5,5 % та 1,8 % пацієнтів, які отримували деферасірокс у дозі 10 мг/кг/добу. Підвищення рівня печінкових трансаміназ більше ніж у 2 рази від вихідного рівня та у 5 разів від верхньої межі норми були зареєстровані у 1,8 % пацієнтів, які отримували деферасірокс у дозі 10 мг/кг/добу.

Діти.

Ріст і статевий розвиток дітей, які отримували деферасірокс протягом періоду до 5 років, не були порушені.

Діарея виникала частіше у дітей віком від 2 до 5 років, ніж у старших пацієнтів. Ниркова тубулопатія в основному зареєстрована у дітей та підлітків з бета-таласемією, які застосовували лікарський засіб.

Дані вказують на велику частоту метаболічного ацидозу у дітей на тлі синдрому Фанконі. Повідомлялось про гострий панкреатит, особливо у дітей та підлітків.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має велике значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Для лікарського засобу не вимагається спеціальних умов зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері, по 3 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Сінтон Хіспанія, С. Л.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.
Вул. К/Кастелло, н° 1, Сант Бої де Ллобрегат, Барселона, 08830, Іспанія

C/Castello, nº 1, Sant Boi de Llobregat, Barcelona, 08830, Spain