

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
№ _____
Реєстраційне посвідчення
№ UA/20635/01/01
UA/20635/01/02
UA/20635/01/03

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу
пмс-ДЕФЕРАСІРОКС (ТИП ДЖЕЙ)
pms-DEFERASIROX (TYPE J)

Склад:

діюча речовина: деферасірокс;

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

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна (PH101), полоксамер 188 мікронізований, повідон, натрію крохмальгліколят (тип А), магнію стеарат, вода очищена;
90 мг: *плівкова оболонка Опадрай блакитна:* FD&C синій №2/індигокармін алюмінієвий лаковий (Е 132), гіпромелоза, поліетиленгліколь/макрогол, титану діоксид (Е 171).

180 мг: *плівкова оболонка Опадрай блакитна:* FD&C синій №2/індигокармін алюмінієвий лаковий (Е 132), гіпромелоза, поліетиленгліколь/макрогол, титану діоксид (Е 171), заліза оксид жовтий (Е 172).

360 мг: *плівкова оболонка Опадрай блакитна:* FD&C синій №2/індигокармін алюмінієвий лаковий (Е 132), гіпромелоза, поліетиленгліколь/макрогол, титану діоксид (Е 171).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

90 мг: світло блакитні, овальної форми таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з тисненням «DEF» з одного боку та «90» з іншого боку.

180 мг: блакитні, овальної форми таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з тисненням «DEF» з одного боку та «180» з іншого боку.

360 мг: темно блакитні, овальної форми таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з тисненням «DEF» з одного боку та «360» з іншого боку.

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

Код АТХ V03A C03.

Фармакологічні властивості.

Механізм дії

пмс-ДЕФЕРАСІРОКС (ТИП ДЖЕЙ) (деферасірокс) – це пероральний активний хелатор, високоселективний до заліза (у вигляді Fe^{3+}). Це тридентатний ліганд, який зв'язує залізо з високою спорідненістю у співвідношенні 2:1. Хоча деферасірокс має найвищу спорідненість до заліза, він також має значну спорідненість до алюмінію. Деферасірокс має дуже низьку спорідненість до цинку та міді, і спостерігається варіабельне зниження концентрації цих мікроелементів у сироватці крові після застосування деферасіроксу. Клінічне значення цих знижень є невизначеним.

Фармакодинаміка



Фармакодинамічні ефекти, перевірені в метаболічному дослідженні балансу заліза за допомогою таблеток деферасіроксу для пероральної суспензії 10, 20 і 40 мг/кг/день, здатні індукувати чисте виведення заліза (0,119, 0,329 і 0,445 мг Fe/кг маси тіла/день відповідно) у межах клінічно значущого діапазону (0,1–0,5 мг Fe/кг/день). Виділення заліза було переважно фекальним шляхом.

Щоденне лікування деферасіроksom (таблетки для пероральної суспензії) у дозах 20 і 30 мг/кг протягом одного року у дорослих і дітей з бета-таласемією, яким часто переливали кров, призвело до зниження показників загального заліза в організмі; концентрація заліза в печінці знизилася в середньому приблизно на 0,4 і 8,9 мг Fe/г печінки (суха маса біоптату) відповідно, а феритину в сироватці крові – в середньому приблизно на 36 мкг/л і 926 мкг/л відповідно. При цих же дозах співвідношення екскреції заліза: споживання заліза становило 1,02 (що вказує на чистий баланс заліза) і 1,67 (що вказує на чисте виведення заліза), відповідно. Деферасірокс (таблетки для пероральної суспензії) викликав подібні реакції у перевантажених залізом пацієнтів з іншими анеміями. Щоденні дози 10 мг/кг протягом одного року можуть підтримувати рівень заліза в печінці та феритину в сироватці крові та індукувати баланс чистого заліза у пацієнтів, які отримують рідкісні трансфузії або обмінні переливання.

Електрофізіологія серця: вплив 20 та 40 мг/кг деферасіроксу (таблетки для пероральної суспензії) на інтервал QT оцінювали в однодозовому, подвійному сліпому, рандомізованому, плацебо- та активно-контрольованому (моксифлоксацин 400 мг) дослідженні в паралельних групах за участю 182 здорових добровольців чоловічої та жіночої статі у віці від 18 до 65 років. У цьому дослідженні не було виявлено ознак подовження інтервалу QTc; однак релевантність цього дослідження для довготривалого застосування деферасіроксу невідома.

У пацієнтів із синдромами нетрансфузійної таласемії та перевантаження залізом лікування деферасіроksom (таблетки для пероральної суспензії) у дозі 10 мг/кг/добу протягом одного року призводило до зниження середньої концентрації заліза в печінці від вихідного рівня на -3,80 мг Fe/г сухої маси біоптату тоді як у пацієнтів, які отримували плацебо, спостерігалася підвищення на 0,38 мг Fe/г сухої маси біоптату. Крім того, лікування деферасіроksom у дозі 10 мг/кг/добу протягом одного року призводило до зниження середнього рівня феритину в сироватці крові від вихідного рівня на -222,0 мкг/л, тоді як у пацієнтів, які отримували плацебо, спостерігалася підвищення на 114,5 мкг/л.

У пацієнтів з відкладенням заліза в серці (МРТ T2* <20 мс) лікування деферасіроksom (таблетки для пероральної суспензії) сприяло виведенню заліза з серця, про що свідчило прогресуюче покращення показників T2* протягом 3 років спостереження. У пацієнтів без серцевого депонування деферасірокс запобігав клінічно значущому серцевому депонуванню заліза (підтримання T2* на рівні >20 мс) протягом 1 року спостереження, незважаючи на значний постійний трансфузійний вплив.

Фармакокінетика

Таблетки пмс-ДЕФЕРАСІРОКС (ТИП ДЖЕЙ) – це скоригована за силою дії формула деферасіроксу з вищою біодоступністю порівняно з таблеткою для приготування пероральної суспензії. Після коригування сили дії деферасірокс в таблетках (тобто, з силою дії 360 мг) має порівнянну біодоступність з таблеткою для приготування пероральної суспензії (тобто, з силою дії 500 мг) щодо середньої площі під кривою «концентрація в плазмі крові – час» (AUC) в умовах натщесерце. Рівень C_{max} був збільшений на 30% (90% ДІ від 20,3% до 40,0%), однак клінічний аналіз експозиції/відповіді не виявив ефектів, що мають клінічне значення.

Абсорбція: за даними досліджень у пацієнтів, які застосовували таблетки для пероральної суспензії, деферасірокс абсорбується після перорального застосування з середнім часом досягнення максимальної концентрації у плазмі крові (t_{max}) приблизно від 1,5 до 4 годин.

У здорових добровольців деферасірокс у формі таблеток показав порівнянне значення t_{max}. Рівні C_{max} та AUC деферасіроксу збільшуються приблизно лінійно з дозою як після одноразового прийому, так і в умовах рівноважного стану. Експозиція деферасіроксу

збільшується з коефіцієнтом кумуляції від 1,3 до 2,3 після багаторазового прийому таблеток для пероральної суспензії.

Абсолютна біодоступність (AUC) деферасіроксу у формі таблеток для пероральної суспензії становить 70% порівняно з внутрішньовенною дозою. Біодоступність деферасіроксу в таблетках була на 36% вищою, ніж при застосуванні деферасіроксу, диспергованого в таблетках для пероральної суспензії.

Дослідження впливу їжі, що включає прийом таблеток деферасіроксу здоровими добровольцям натщесерце та з легкою їжею (тобто вживання цільнозернового англійського мафіну з желе та склянкою знежиреного молока) або їжі з високим вмістом жиру (вміст жиру >50% калорій) вказує на те, що AUC і C_{max} дещо знизилися після вживання легкої їжі (на 11% і 16% відповідно). Після прийому їжі з високим вмістом жиру AUC і C_{max} збільшувалися на 18% і 29% відповідно. Підвищення C_{max} у зв'язку зі зміною препарату та ефектом їжі з високим вмістом жиру може бути адитивним, тому рекомендується приймати деферасірокс натщесерце або з легкою їжею (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Розподіл: деферасірокс майже повністю (~99%) зв'язується з білком сироватки крові. Відсоток деферасіроксу, що зв'язується з клітинами крові, у людей становив 5%. Об'єм розподілу в рівноважному стані (V_{ss}) деферасіроксу становить $14,37 \pm 2,69$ л у дорослих.

Метаболізм: глюкуронізація є основним метаболічним шляхом деферасіроксу з подальшим виведенням із жовчю. Ймовірно, відбудеться декон'югація глюкуронідатів у кишечнику та подальша реабсорбція (ентерогепатична рециркуляція). Деферасірокс переважно глюкуронізується UGT1A1 і меншою мірою UGT1A3. Каталізований CYP450 (окислювальний) метаболізм деферасіроксу є незначним у людини (приблизно 8%). Доказів індукції або інгібування ферментів CYP450 (CYP1A1, CYP1A2 та CYP2D6) у терапевтичних дозах не спостерігалось. У дослідженні *in vitro* не спостерігалось пригнічення метаболізму деферасіроксу гідроксисечовиною.

Деферасірокс піддається ентерогепатичній рециркуляції.

Виведення: деферасірокс і метаболіти виводяться головним чином (84 % дози) з калом. Ниркова екскреція деферасіроксу та метаболітів мінімальна (8 % дози). Середній період напіввиведення ($t_{1/2}$) коливався від 8 до 16 годин після перорального прийому.

Особливі групи населення та стани

- **Діти:** загальна експозиція деферасіроксу у дітей молодшого віку (від 2 до 5 років) була приблизно на 50% нижчою, ніж у дорослих, і для цієї вікової групи можуть знадобитися вищі підтримуючі дози, ніж для дорослих (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Діти»).
- **Люди похилого віку:** фармакокінетика деферасіроксу не вивчалася у пацієнтів геріатричного віку. Пацієнтам літнього віку рекомендується дотримуватися обережності через ризик більшої частоти зниження печінкової, ниркової або серцевої функції, супутніх захворювань або застосування іншої медикаментозної терапії. Належна корекція дози та моніторинг є необхідними, оскільки клінічні дослідження свідчать про вищу частоту побічних реакцій у пацієнтів літнього віку, ніж у молодих пацієнтів (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування»).
- **Стать:** у жінок спостерігається помірно нижчий передбачуваний кліренс (на 17,5%) деферасіроксу порівняно з чоловіками (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).
- **Печінкова недостатність:** середні значення AUC деферасіроксу серед 6 суб'єктів з легким ступенем печінкової недостатності (шкала Чайлд-П'ю, клас A) було на 16% вище, ніж у 6 суб'єктів з нормальною функцією печінки, тоді як середні значення AUC деферасіроксу у 6 суб'єктів з помірним ступенем печінкової недостатності (шкала Чайлд-П'ю, клас B) було на 76% вище, ніж у 6 суб'єктів з нормальною функцією печінки. Середні значення C_{max} деферасіроксу у пацієнтів з легким або помірним порушенням функції печінки було на 22% вищим, ніж у

пацієнтів з нормальною функцією печінки (див. розділи «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»). Ефективність деферасіроксу не вивчалася в цьому фармакокінетичному дослідженні у пацієнтів з печінковою недостатністю.

- **Ниркова недостатність:** деферасірокс не досліджували у пацієнтів з нирковою недостатністю. Рекомендується проводити моніторинг функції нирок перед початком терапії або збільшенням дози, а також під час лікування (див. розділи «Протипоказання», «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування»).

Клінічні характеристики.

Показання.

пмс-ДЕФЕРАСІРОКС (ТИП ДЖЕЙ) (деферасірокс), таблетки, вкриті плівковою оболонкою, показаний для:

- лікування хронічного перевантаження залізом у пацієнтів з трансфузійно-залежними анеміями віком від 6 років і старше.
- лікування хронічного перевантаження залізом у пацієнтів з трансфузійно-залежними анеміями віком від двох до п'яти років, які не піддаються належному лікуванню дефероксаміном.
- лікування хронічного перевантаження залізом у пацієнтів з нетрансфузійними синдромами таласемії віком від 10 років і старше.

Терапію препаратом пмс-ДЕФЕРАСІРОКС (ТИП ДЖЕЙ) повинні розпочинати та підтримувати лікарі, які мають досвід лікування хронічного перевантаження залізом внаслідок переливання крові.

Діти

Діти (від 2 до 16 років): дані щодо застосування деферасіроксу дітям віком від 2 до 5 років обмежені (див. розділ «Діти»). Загальна експозиція деферасіроксу у дітей молодшого віку (від 2 до 5 років) була приблизно на 50% нижчою, ніж у дорослих, і для цієї вікової групи можуть знадобитися вищі підтримуючі дози, ніж для дорослих (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Люди похилого віку

Люди похилого віку (≥ 65 років): у клінічних дослідженнях деферасіроксу приймали участь чотириста тридцять один (431) пацієнт віком ≥ 65 років (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Фармакокінетика деферасіроксу не вивчалася у пацієнтів похилого віку. У клінічних дослідженнях деферасіроксу у пацієнтів похилого віку спостерігалася вища частота побічних реакцій, ніж у молодших пацієнтів, тому їх слід ретельно спостерігати щодо побічних реакцій, які можуть вимагати коригування дози.

Протипоказання.

пмс-ДЕФЕРАСІРОКС (ТИП ДЖЕЙ) протипоказаний:

- пацієнтам з розрахунковим кліренсом креатиніну < 60 мл/хв або з рівнем креатиніну в сироватці крові, що в 2 рази перевищує вікову верхню межу норми для даного віку (ВМН).
- пацієнтам з високим ризиком мієлодиспластичного синдрому (МДС), будь-яким іншим пацієнтам з МДС з очікуваною тривалістю життя < 1 року та пацієнтам з іншими гематологічними та негематологічними злоякісними новоутвореннями, які, як очікується, не отримають користі від хелатотерапії через швидке прогресування їх захворювання.
- пацієнтам з кількістю тромбоцитів $< 50 \times 10^9/\text{л}$.
- пацієнтам з підвищеною чутливістю до діючої речовини деферасірокс, або до будь-якої з допоміжних речовин. Повний перелік допоміжних речовин наведено у розділі «Склад».



Особливі заходи безпеки.

Терапію препаратом пмс-ДЕФЕРАСІРОКС (ТИП ДЖЕЙ) слід розпочинати та підтримувати, спираючись на досвід лікаря у лікуванні хронічного перевантаження залізом внаслідок переливання крові.

Деферасірокс протипоказаний пацієнтам з помірною та тяжкою нирковою недостатністю (див. розділ «Протипоказання») і не досліджувався у пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю.

Нижче наведено клінічно значущі небажані явища.

- Гостра ниркова недостатність (див. розділ «Особливості застосування»)
- Печінкова недостатність (див. розділ «Особливості застосування»)
- Шлунково-кишкові кровотечі та перфорації (див. розділ «Особливості застосування»)

пмс-ДЕФЕРАСІРОКС (ТИП ДЖЕЙ), таблетки, вкриті плівковою оболонкою – це скоригована за силою дії форма деферасіроксу з вищою біодоступністю порівняно з диспергованими таблетками пмс-ДЕФЕРАСІРОКСУ (див. розділ «Фармакокінетика»). пмс-ДЕФЕРАСІРОКС (ТИП ДЖЕЙ) вимагає іншого режиму дозування та способу застосування порівняно з пмс-ДЕФЕРАСІРОКСОМ. Щоб уникнути помилок у дозуванні, важливо, щоб у рецептах деферасіроксу вказувався як тип препарату (таблетки, що диспергуються, або таблетки, вкриті плівковою оболонкою), так і призначена доза в мг/кг/добу.

Цей лікарський засіб також доступний у формі таблеток, які слід розчиняти в рідині перед вживанням. Дози цих двох препаратів не однакові. Переконайтеся, що ви приймаєте правильний тип деферасіроксу. Проконсультуйтеся з лікарем, медсестрою або фармацевтом, якщо ви не впевнені.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Застосування з іншими хелаторами заліза: безпека деферасіроксу при застосуванні з іншими препаратами хелатного заліза не встановлена.

Застосування з алюмінієвмісними антацидними препаратами: одночасне застосування деферасіроксу та алюмінієвмісних антацидних препаратів офіційно не вивчалось.

Хоча деферасірокс має меншу спорідненість до алюмінію, ніж до заліза, пмс-ДЕФЕРАСІРОКС (ТИП ДЖЕЙ) не слід приймати разом з антацидними препаратами, що містять алюміній (див. розділ «Особливості застосування»).

Застосування із засобами, що метаболізуються за допомогою CYP3A4: у дослідженні за участю здорових добровольців одночасне застосування таблеток деферасіроксу для пероральної суспензії та мідазоламу (субстрату CYP3A4) призводило до зниження експозиції мідазоламу на 17%. У клінічних умовах цей ефект може бути більш вираженим. Тому слід дотримуватися обережності при одночасному застосуванні препарату пмс-ДЕФЕРАСІРОКС (ТИП ДЖЕЙ) з речовинами, що метаболізуються за допомогою CYP3A4 (наприклад, циклоспорином, симвастатином, гормональними контрацептивами), через можливе зниження ефективності.

Застосування із засобами, що індукують метаболізм УДФ-глюкуронізилтрансферази (УГТ): у дослідженні за участю здорових добровольців одночасне застосування деферасіроксу у вигляді таблеток для пероральної суспензії (у разовій дозі 30 мг/кг) та потужного індуктора УДФ-глюкуронізилтрансферази (УГТ) рифампіцину (повторна доза 600 мг/добу) призводив до зниження експозиції деферасіроксу на 44% (90% ДІ: 37% – 51%). Таким чином, одночасне застосування пмс-ДЕФЕРАСІРОКСУ (ТИП ДЖЕЙ) з потужними індукторами УГТ (наприклад, рифампіцином, фенітоїном, фенобарбіталом, ритонавіром) може призвести до зниження ефективності пмс-ДЕФЕРАСІРОКСУ (ТИП ДЖЕЙ). При одночасному застосуванні пмс-ДЕФЕРАСІРОКСУ (ТИП ДЖЕЙ) та потужного індуктора УГТ слід розглянути можливість збільшення дози пмс-ДЕФЕРАСІРОКСУ (ТИП ДЖЕЙ) на основі клінічної відповіді на терапію.



Застосування з секвестрантами жовчних кислот: у дослідженні на здорових добровольцях прийом холестираміну після одноразової дози деферасіроксу в таблетках для пероральної суспензії призводив до зниження експозиції деферасіроксу (AUC) на 45%.

Застосування із засобами, що метаболізуються CYP2C8: у дослідженні за участю здорових добровольців одночасне застосування деферасіроксу (таблетки для пероральної суспензії у дозі 30 мг/кг/добу протягом 4 днів) та субстрату CYP2C8 репаглініду (разова доза 0,5 мг) призводило до збільшення AUC та C_{max} репаглініду на 131% та 62% відповідно. При одночасному застосуванні пмс-ДЕФЕРАСІРОКСУ (ТИП ДЖЕЙ) та репаглініду слід проводити ретельний моніторинг рівня глюкози. Не можна виключити взаємодію між пмс-ДЕФЕРАСІРОКСОМ (ТИП ДЖЕЙ) та іншими субстратами CYP2C8, такими як паклітаксел.

Застосування із засобами, що метаболізуються CYP1A2: у дослідженні на здорових добровольцях одночасне застосування деферасіроксу у вигляді таблеток для пероральної суспензії (у повторній дозі 30 мг/кг/добу) та субстрату CYP1A2 теофіліну (разова доза 120 мг) призводило до збільшення AUC теофіліну на 84% (90% ДІ: від 73% до 95%). На C_{max} разової дози це не впливало, але очікується збільшення C_{max} теофіліну при хронічному прийомі. При одночасному застосуванні препарату пмс-ДЕФЕРАСІРОКС (ТИП ДЖЕЙ) та теофіліну слід розглянути питання про моніторинг концентрації теофіліну та можливе зниження дози теофіліну. Можлива взаємодія між пмс-ДЕФЕРАСІРОКСОМ (ТИП ДЖЕЙ) та іншими субстратами CYP1A2, такими як клозапін та тизанідин.

Застосування з бусульфаном: за даними літератури, одночасне застосування деферасіроксу та бусульфану призводило до збільшення експозиції бусульфану (AUC). Збільшення AUC становило приблизно від 40 до 150%. Механізм взаємодії залишається нез'ясованим. Слід дотримуватися обережності при комбінованому застосуванні пмс-ДЕФЕРАСІРОКСУ (ТИП ДЖЕЙ) з бусульфаном та контролювати концентрацію бусульфану в плазмі крові пацієнта.

Застосування з дигоксином: у здорових добровольців деферасірокс, таблетки для пероральної суспензії, не впливав на фармакокінетику дигоксину. Вплив дигоксину на фармакокінетику деферасіроксу не вивчався.

Застосування з вітаміном С: одночасне застосування деферасіроксу та вітаміну С офіційно не вивчалася. Дози вітаміну С до 200 мг допускалися в клінічних дослідженнях без негативних наслідків. Не слід застосовувати високі дози вітаміну С.

Застосування з препаратами з ульцерогенним потенціалом: одночасне застосування препарату пмс-ДЕФЕРАСІРОКСУ (ТИП ДЖЕЙ) з лікарськими засобами з відомим ульцерогенним потенціалом, такими як НПЗП, кортикостероїди або пероральні бісфосфонати, а також застосування деферасіроксу пацієнтам, які отримують антикоагулянти, може підвищити ризик подразнення шлунково-кишкового тракту (див. розділ «Особливості застосування»).

Застосування з гідроксисечовиною: взаємодія деферасіроксу з гідроксисечовиною офіційно не вивчалася. За результатами дослідження *in vitro* не очікується пригнічення метаболізму деферасіроксу гідроксисечовиною.

Взаємодія між лікарським засобом та їжею

Експозиція (C_{max}) таблеток деферасіроксу була збільшена при прийомі їжі з високим вмістом жиру (див. розділ «Фармакологічні властивості»). пмс-ДЕФЕРАСІРОКС (ТИП ДЖЕЙ) слід приймати натщесерце або з легкою їжею, бажано в один і той же час кожного дня.

Взаємодія між лікарським засобом та рослинами

Взаємодія з рослинними препаратами не встановлена.

Взаємодія між лікарським засобом та лабораторними тестами

Взаємодія між деферасіроksom та галієвими контрастними речовинами не вивчалася. Відомо, що результати візуалізації з галієм-67 можуть бути спотворені хелатором заліза дефероксаміном через хелатування галію-67. Тому рекомендується перервати терапію

препаратом пмс-ДЕФЕРАСІРОКС (ТИП ДЖЕЙ) щонайменше за п'ять днів до проведення сцинтиграфії з галієм-67.

Особливості застосування.

Рішення про вилучення накопиченого заліза слід приймати індивідуально, виходячи з очікуваних клінічних переваг та ризиків хелатотерапії (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Безпека деферасіроксу при застосуванні з іншими препаратами хелатного заліза не встановлена.

Серцево-судинна система

Деферасірокс не досліджували у пацієнтів з гострою серцевою недостатністю, спричиненою перевантаженням залізом. Тому застосування препарату пмс-ДЕФЕРАСІРОКС (ТИП ДЖЕЙ) у таких пацієнтів не рекомендується.

Отоларингологічні явища (Вуха/Ніс/Горло)

Повідомлялося про слухові розлади (високочастотна втрата слуху, зниження слуху) при лікуванні деферасіроksom (див. розділ «Побічні реакції»). Рекомендується проводити тестування слуху перед початком лікування препаратом пмс-ДЕФЕРАСІРОКС (ТИП ДЖЕЙ) та після нього через регулярні проміжки часу.

Частота слухових небажаних явищ незалежно від причинного зв'язку була підвищеною у пацієнтів дитячого віку, які отримували дози деферасіроксу, диспергованого у вигляді таблеток, що перевищували 25 мг/кг/добу, що еквівалентно 17,5 мг/кг/добу пмс-ДЕФЕРАСІРОКС (ТИП ДЖЕЙ), коли рівень феритину у сироватці крові був нижчим за 1000 мкг/л (пацієнти отримували високі дози, незважаючи на те, що вміст заліза в організмі знаходився у цільовому діапазоні або був значно нижчим від цільового діапазону, що не рекомендується (див. розділ «Спосіб застосування та дози»)).

Шлунково-кишковий тракт

Під час лікування препаратом пмс-ДЕФЕРАСІРОКС (ТИП ДЖЕЙ) може виникнути подразнення шлунково-кишкового тракту. Рідко повідомлялося про виразки та кровотечі у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту (ШКТ), а також про перфорації верхніх та нижніх відділів ШКТ у пацієнтів, включаючи дітей та підлітків, які отримували деферасірокс. Були рідкісні повідомлення про летальні шлунково-кишкові кровотечі та перфорації. Про летальні кровотечі частіше повідомлялося у пацієнтів літнього віку, які мали прогресуючі гематологічні злоякісні новоутворення та/або низький рівень тромбоцитів. У деяких пацієнтів спостерігалися множинні виразки, а також були повідомлення про виразки, ускладнені перфорацією шлунково-кишкового тракту (див. розділ «Побічні реакції»). Лікарі та пацієнти повинні бути уважними щодо ознак та симптомів виразки, перфорації та кровотечі ШКТ під час терапії пмс-ДЕФЕРАСІРОКСОМ (ТИП ДЖЕЙ) та негайно розпочати додаткове обстеження та лікування у разі підозри на серйозні побічні реакції з боку ШКТ.

Слід дотримуватися обережності пацієнтам, які приймають пмс-ДЕФЕРАСІРОКС (ТИП ДЖЕЙ) у комбінації з препаратами, що мають відомий ульцерогенний потенціал, такими як НПЗП, кортикостероїди або пероральні бісфосфонати, а також пацієнтам, які отримують антикоагулянти.

Гематологічні явища

Надходили постмаркетингові повідомлення (як спонтанні, так і з клінічних досліджень) про цитопенії у пацієнтів, які отримували деферасірокс. Більшість з цих пацієнтів мали попередні гематологічні розлади, які часто асоціювалися з недостатністю кісткового мозку (див. розділ «Побічні реакції»). Зв'язок цих епізодів з лікуванням деферасіроksom невідомий. Відповідно до стандартного клінічного лікування таких гематологічних розладів, на початковому етапі слід провести загальний аналіз крові (ЗАК) та регулярно контролювати показники крові під час терапії. Слід розглянути можливість припинення прийому пмс-ДЕФЕРАСІРОКС (ТИП ДЖЕЙ) у пацієнтів, серед яких розвиваються

незрозуміла цитопенія. Можна розглянути можливість відновлення терапії пмс-ДЕФЕРАСІРОКСОМ (ТИП ДЖЕЙ) після з'ясування причини цитопенії.

Печінка/жовчовивідна система/підшлункова залоза

пмс-ДЕФЕРАСІРОКС (ТИП ДЖЕЙ) не рекомендується застосовувати пацієнтам з тяжкою печінковою недостатністю (шкала Чайлд-П'ю, клас С) (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Підвищення рівнів трансаміназ у сироватці крові (більше ніж у 5 разів вище верхньої межі норми) спостерігалось серед 40 пацієнтів (6,1%; 40/652), які отримували деферасірокс у рамках 4 реєстраційних досліджень. У цих пацієнтів рівні трансаміназ вже були $>5 \times \text{ВМН}$ на початковому етапі серед 6 з 40 пацієнтів. У 25 з 40 пацієнтів рівні трансаміназ на початку лікування були вищими за верхню межу норми, але нижчими за значення $5 \times \text{ВМН}$.

Хоча і нечасто (0,3%), у клінічних дослідженнях спостерігалось підвищення рівня трансаміназ, що в 10 разів перевищувало верхню межу норми, яке свідчить про наявність гепатиту.

У 5-річному педіатричному спостереженні повідомлялося про поодинокі випадки підвищення рівня АЛТ та АСТ, пов'язані з прийомом деферасіроксу, у 21,1% та 11,9% випадків відповідно. Приблизно 12% пацієнтів потребували зниження дози або відміни деферасіроксу для контролю підвищення рівня трансаміназ, а 2,7% пацієнтів припинили лікування.

Були постмаркетингові повідомлення про печінкову недостатність у пацієнтів, які отримували деферасірокс. Загалом існує 24 міжнародні повідомлення про печінкову недостатність – 21 постмаркетингове повідомлення та 3 повідомлення з клінічних досліджень. Про два з 24 випадків повідомлялося в Канаді. Більшість повідомлень про печінкову недостатність стосувалися пацієнтів зі значними супутніми захворюваннями, включаючи цироз печінки та поліорганну недостатність; повідомлялося про летальні випадки у деяких з цих пацієнтів. Станом на зазначену вище дату завершення у жодного пацієнта не розвинулася печінкова недостатність, який був з нормальною вихідною функцією печінки або без додаткових ускладнень основного захворювання, що загрожують життю.

Рекомендується контролювати рівень сироваткових трансаміназ, білірубіну та лужної фосфатази перед початком лікування, кожні 2 тижні протягом першого місяця та щомісяця в подальшому. Якщо спостерігається незрозуміле, стійке та прогресуюче підвищення рівня трансаміназ у сироватці крові, лікування пмс-ДЕФЕРАСІРОКС (ТИП ДЖЕЙ) слід перервати.

У пацієнтів дитячого віку, які отримували деферасірокс, спостерігалися гострі ураження печінки та печінкова недостатність, у тому числі з летальним наслідком. Печінкова недостатність виникала у поєднанні з гострим ураженням нирок у пацієнтів дитячого віку з ризиком надмірного хелатування під час об'ємного виснаження. Перервіть терапію пмс-ДЕФЕРАСІРОКС (ТИП ДЖЕЙ) при підозрі на гостре ураження печінки або гостре ураження нирок, а також під час об'ємного виснаження.

Потрібно частіше контролювати функцію печінки та нирок у пацієнтів дитячого віку, які отримують пмс-ДЕФЕРАСІРОКС (ТИП ДЖЕЙ) в діапазоні 14-28 мг/кг/добу та коли навантаження залізом наближається до норми. Використовувати мінімальну ефективну дозу для досягнення та підтримання низького навантаження залізом (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

У клінічних дослідженнях та постмаркетинговому періоді спостерігалися випадки серйозного гострого панкреатиту з документально підтвердженими основними захворюваннями жовчовивідних шляхів та без них. Причинний зв'язок з деферасіроксом не може бути виключений.

Імунітет

Повідомлялося про рідкісні випадки серйозних реакцій гіперчутливості (таких як анафілаксія та ангіоневротичний набряк) у пацієнтів, які отримували деферасірокс, причому початок реакції спостерігався у більшості випадків протягом першого місяця.

лікування (див. розділ «Побічні реакції»). Якщо виникають реакції гіперчутливості, прийом пмс-ДЕФЕРАСІРОКС (ТИП ДЖЕЙ) слід припинити та вжити відповідних заходів медичного характеру. пмс-ДЕФЕРАСІРОКС (ТИП ДЖЕЙ) не слід повторно вводити пацієнтам, у яких раніше виникали реакції гіперчутливості на деферасірокс, через ризик розвитку анафілактичного шоку.

Моніторинг та лабораторні дослідження

Потрібно частіше контролювати функцію нирок у пацієнтів з уже існуючими захворюваннями нирок або зі зниженою функцією нирок. Слід частіше контролювати функцію печінки та нирок під час виснаження об'єму та у пацієнтів, які отримують пмс-ДЕФЕРАСІРОКС (ТИП ДЖЕЙ) у дозі 14-28 мг/кг/добу, коли навантаження залізом наближається до норми (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Феритин сироватки крові: феритин сироватки крові слід вимірювати щомісяця для оцінки відповіді на терапію та виявлення можливості надлишку заліза, хоча коефіцієнт кореляції між феритином сироватки крові та вмістом заліза в печінці (ВЗП) становив 0,63, а зміни рівня феритину в сироватці крові не завжди можуть достовірно відображати зміни ВЗП. Якщо рівень сироваткового феритину постійно падає нижче 500 мкг/л, слід розглянути питання про тимчасове припинення терапії пмс-ДЕФЕРАСІРОКС (ТИП ДЖЕЙ) (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Під час лікування високими дозами та коли рівень феритину в сироватці крові близький до цільового діапазону, рекомендується ретельніший моніторинг рівня феритину в сироватці крові, а також функції нирок та печінки. Для уникнення надмірної хелатації можна розглянути питання про зниження дози.

Як і при лікуванні іншими хелаторами заліза, ризик токсичності деферасіроксу може бути підвищений при неправильному призначенні пацієнтам з низьким навантаженням залізом або з незначно підвищеним рівнем феритину в сироватці крові (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Печінка: рекомендується контролювати сироваткові трансамінази, білірубін та лужну фосфатазу до початку лікування, кожні 2 тижні протягом першого місяця та щомісяця після цього.

Гематологічні явища: відповідно до стандартного клінічного лікування таких гематологічних розладів, на початковому етапі слід провести розгорнутий загальний аналіз крові (ЗАК) та регулярно контролювати показники крові під час терапії. Переривання лікування пмс-ДЕФЕРАСІРОКС (ТИП ДЖЕЙ) слід розглянути серед тих пацієнтів, у яких розвивається незрозуміла цитопенія. Після з'ясування причини цитопенії можна розглянути питання про відновлення терапії пмс-ДЕФЕРАСІРОКС (ТИП ДЖЕЙ).

З боку органів слуху: повідомлялося про порушення слуху (високочастотна втрата слуху, зниження слуху) при лікуванні деферасіроксом (див. розділ «Побічні реакції»). Рекомендується проводити тест слуху перед початком лікування пмс-ДЕФЕРАСІРОКС (ТИП ДЖЕЙ), а потім через регулярні проміжки часу.

Офтальмологічні явища: повідомлялося про очні розлади (помутніння кришталика, рання катаракта, макулопатія) при лікуванні деферасіроксом (див. розділ «Побічні явища»). Офтальмологічне обстеження (включаючи фундоскопію) рекомендується проводити перед початком лікування пмс-ДЕФЕРАСІРОКС (ТИП ДЖЕЙ) і надалі через регулярні проміжки часу.

Нирки

Потрібно оцінювати функцію ниркових клубочків та каналців перед початком терапії або підвищенням дози та під час терапії. Рекомендується двічі визначити рівень креатиніну в сироватці крові та кліренс креатиніну перед початком терапії. Щотижневий моніторинг сироваткового креатиніну та кліренсу креатиніну рекомендується проводити протягом першого місяця після початку або модифікації терапії, а в подальшому – щомісяця. Аналізи на протеїнурію слід проводити щомісяця.

Деферасірокс не досліджували у пацієнтів з нирковою недостатністю. Лікування деферасіроксом розпочинали лише у пацієнтів з рівнем креатиніну в сироватці крові в

межах вікової норми, тому його слід з обережністю застосовувати пацієнтам з підвищеним рівнем креатиніну в сироватці крові (див. розділ «Протипоказання»).

У пацієнтів, які отримували деферасірокс, спостерігалось дозозалежне підвищення рівня креатиніну в сироватці крові. У дослідженні 0107 підвищення креатиніну, яке становило $>33\%$ при ≥ 2 послідовних відвідуваннях після базового рівня, спостерігалось з більшою частотою у пацієнтів, які отримували деферасірокс, порівняно з пацієнтами, які отримували дефероксамін (38% проти 14% відповідно). У цих пацієнтів з бета-таласемією у 94% випадків підвищення креатиніну залишалися в межах норми. Згідно з інструкцією з корекції дози, зниження дози було необхідним для третини пацієнтів, у яких спостерігалось підвищення рівня креатиніну в сироватці крові. У більшості пацієнтів, яким зменшували дозу, рівень креатиніну в сироватці крові не повертався до вихідного рівня; у 60% пацієнтів, яким зменшували дозу, рівень креатиніну в сироватці крові залишався підвищеним на $>33\%$ без прогресування.

пмс-ДЕФЕРАСІРОКС (ТИП ДЖЕЙ) може спричинити гостре ураження нирок. Існуючі захворювання нирок та супутнє застосування інших нефротоксичних препаратів можуть підвищити ризик гострого ураження нирок у дорослих та дітей. Аналіз педіатричних пацієнтів, які отримували деферасірокс, диспергований у вигляді таблеток, в об'єднаних клінічних дослідженнях ($n=158$), виявив вищу частоту побічних явищ з боку нирок серед пацієнтів, які отримували дози, що перевищували 25 мг/кг/добу , що еквівалентно $17,5\text{ мг/кг/добу}$ пмс-ДЕФЕРАСІРОКС (ТИП ДЖЕЙ), тоді як рівень феритину в їхній сироватці крові був менше 1000 мкг/л (пацієнти отримували високі дози, незважаючи на те, що вміст заліза в організмі був у цільовому діапазоні або постійно нижче цільового діапазону, що не рекомендується (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Ризик токсичності пмс-ДЕФЕРАСІРОКСУ (ТИП ДЖЕЙ) може підвищуватися при призначенні невідповідно високих доз пацієнтам з низьким вмістом заліза в організмі або з незначно підвищеним рівнем феритину в сироватці крові. Використовуйте мінімальну дозу для встановлення та підтримання низького навантаження залізом. Гострі захворювання, пов'язані з виснаженням об'єму та перенасиченням організму, можуть підвищити ризик гострого ураження нирок у пацієнтів дитячого віку. У пацієнтів дитячого віку невелике зниження розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) може призвести до збільшення експозиції деферасіроксу, особливо у молодших пацієнтів з площею поверхні тіла, типовою для пацієнтів віком до 7 років. Це може призвести до циклу погіршення функції нирок і подальшого збільшення експозиції деферасіроксу, якщо не зменшити дозу або не перервати лікування.

Повідомлялося про випадки гострої ниркової недостатності (деякі з летальним наслідком) після постмаркетингового застосування деферасіроксу. Були рідкісні випадки гострої ниркової недостатності, що вимагали діалізу. Стосовно летальних випадків, неможливо повністю виключити роль деферасіроксу в розвитку ниркової недостатності, хоча летальні випадки у цих важкохворих пацієнтів можуть бути пов'язані з іншими основними захворюваннями. Той факт, що відбулося покращення після припинення лікування у більшості випадків із нефатальною гострою нирковою недостатністю, свідчить про можливу роль деферасіроксу в цих випадках (див. розділ «Побічні реакції»).

Перед початком терапії рекомендується двічі оцінити рівень креатиніну сироватки та/або кліренс креатиніну. Рекомендується щотижневий моніторинг за рівнем креатиніну та/або кліренсом креатиніну в сироватці крові протягом першого місяця після початку або коригування терапії та щомісяця в подальшому. Пацієнти з уже існуючими захворюваннями нирок або пацієнти, які отримують лікарські засоби, які можуть пригнічувати функцію нирок, можуть бути більш схильні до виникнення ризику ускладнень. Слід уважно стежити за підтримкою адекватної гідратації пацієнтів. У разі підвищення рівня креатиніну в сироватці слід розглянути можливість зменшення дози, тимчасового припинення або відміни лікування.

Повідомлялося про ниркову тубулопатію серед пацієнтів, які отримували деферасірокс. Більшість цих пацієнтів були дітьми та підлітками з бета-таласемією та рівнем феритину в сироватці крові <1500 мкг/л.

Аналізи на протеїнурію слід проводити щомісяця. За необхідності можна також контролювати додаткові маркери канальцевої функції нирок (наприклад, глікозурію у пацієнтів, які не страждають на цукровий діабет, та низькі рівні калію, фосфатів, магнію або уратів у сироватці крові, фосфатурию, аміноацидурию). Зменшення дози або переривання лікування може бути розглянуто, якщо є відхилення від норми в рівнях канальцевих маркерів та/або у разі, коли є клінічні показання.

Якщо спостерігається прогресуюче підвищення рівня креатиніну в сироватці крові, що перевищує верхню межу норми, прийом пмс-ДЕФЕРАСІРОКС (ТИП ДЖЕЙ) слід припинити.

Серйозні шкірні реакції: під час лікування деферасіроксом спостерігалися тяжкі шкірні побічні реакції (ТШПР), включаючи випадки синдрому Стівенса-Джонсона (ССД), токсичного епідермального некролізу (ТЕН) та васкуліту гіперчутливості, а також медикаментозна реакція з еозинofilією й системними симптомами (DRESS-синдром), що може загрожувати життю або призвести до летального наслідку, та рідкісні випадки мультиформної еритеми. Пацієнтів слід проінформувати про ознаки та симптоми тяжких шкірних реакцій та ретельно спостерігати за їх станом. При підозрі на появу будь-якої ТШПР, пмс-ДЕФЕРАСІРОКС (ТИП ДЖЕЙ) потрібно негайно відмінити і не слід застосовувати повторно.

Шкірні висипання: під час застосування пмс-ДЕФЕРАСІРОКС (ТИП ДЖЕЙ) також можуть з'являтися шкірні висипання. При висипаннях легкого та помірного ступеня тяжкості застосування пмс-ДЕФЕРАСІРОКС (ТИП ДЖЕЙ) можна продовжувати без корекції дози, оскільки висипання часто зникають спонтанно. При більш тяжких висипаннях, коли може знадобитися перерва у лікуванні, пмс-ДЕФЕРАСІРОКС (ТИП ДЖЕЙ) можна вводити повторно після зникнення висипань у меншій дозі з подальшим поступовим підвищенням дози.

Діти (від 2 до 16 років)

Дані щодо безпеки та ефективності деферасіроксу у дітей віком від 2 до 5 років обмежені. У клінічних дослідженнях деферасірокс не був пов'язаний із затримкою росту у дітей віком до 5 років, за якими спостерігали протягом 5 років. Однак, як застережний захід, слід контролювати масу тіла та поздовжній ріст серед педіатричних пацієнтів через регулярні проміжки часу (кожні 12 місяців).

У 5-річному спостереженні, в якому прийняли участь 267 дітей віком від 2 до <6 років (на момент включення в дослідження) з трансфузійним гемосидерозом, які отримували деферасірокс, не було виявлено жодних неочікуваних даних з безпеки щодо небажаних явищ або лабораторних відхилень, за винятком збільшення кількості поодиноких випадків підвищення рівня трансаминаз, що підозрюються як пов'язані з деферасіроксом: у 21,1% та 11,9% педіатричних пацієнтів були підвищені рівні аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспартатамінотрансферази (АсАТ) відповідно. У межах відомого профілю безпеки підвищення в сироватці крові креатиніну $>33\%$ і вище верхньої межі норми (ВМН) ≥ 2 разів поспіль спостерігався серед 3,1% дітей, а підвищення АЛТ більше ніж у 5 разів вище ВМН ≥ 2 разів поспіль було зареєстровано серед 4,3% дітей.

З 242 пацієнтів, яким проводили вимірювання ШКФ до та після початкового рівня, у 116 (48%) пацієнтів спостерігалось зниження ШКФ на $\geq 33\%$ принаймні один раз. Двадцять один (18%) з цих 116 пацієнтів зі зниженою ШКФ перервав прийом препарату, а 15 (13%) з цих 116 пацієнтів зменшили дозу протягом 30 днів. Небажані явища, що призвели до остаточного припинення участі в дослідженні, включали ураження печінки (n=11), порушення функції ниркових канальців (n=1), протеїнурію (n=1), гематурію (n=1), кровотечу верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (n=1), блювання (n=2), біль у животі (n=1) і гіпокаліємію (n=1).

Аналіз педіатричних пацієнтів, які отримували деферасірокс у вигляді диспергованих таблеток в об'єднаних клінічних дослідженнях (n=158), виявив вищу частоту побічних явищ з боку нирок серед пацієнтів, які отримували дози, що перевищували 25 мг/кг/добу, що еквівалентно 17,5 мг/кг/добу пмс-ДЕФЕРАСІРОКС (ТИП ДЖЕЙ), тоді як рівень феритину в їхній сироватці крові був нижчим за 1000 мкг/л (пацієнти отримували високі дози, незважаючи на те, що вміст заліза в організмі був у цільовому діапазоні або постійно нижче цільового діапазону, що не рекомендується (див. розділ «Спосіб застосування та дози»)).

У постмаркетинговому періоді застосування деферасіроксу у пацієнтів дитячого віку спостерігалися серйозні та летальні побічні реакції. Ці явища часто були пов'язані з виснаженням об'єму або з постійним прийомом доз деферасіроксу – у вигляді диспергованих таблеток у діапазоні 20-40 мг/кг/добу, що еквівалентно 14-28 мг/кг/добу пмс-ДЕФЕРАСІРОКСУ (ТИП ДЖЕЙ), коли вміст заліза в організмі наближався до норми або знаходився в межах норми (пацієнти отримували високі дози, незважаючи на те, що вміст заліза в організмі знаходився в цільовому діапазоні або був значно нижчим за цільовий діапазон, що не рекомендується (див. розділ «Спосіб застосування та дози»)).

Потрібно частіше контролювати функцію нирок та печінки у пацієнтів дитячого віку при наявності факторів ризику ниркової токсичності, включаючи епізоди дегідратації, лихоманки та гострі захворювання, які можуть призвести до виснаження об'єму або зниження ниркової перфузії. Потрібно застосовувати мінімальну ефективну дозу.

Припинити прийом препарату пмс-ДЕФЕРАСІРОКС (ТИП ДЖЕЙ) у дітей з трансфузійним перевантаженням залізом та розглянути можливість припинення прийому препарату у дітей з нетрансфузійним перевантаженням залізом при гострих захворюваннях, які можуть спричинити виснаження об'єму циркулюючої рідини, таких як блювання, діарея або тривале зменшення перорального вживання, та проводити частіший моніторинг стану. Відновити терапію за необхідності, базуючись на оцінці функції нирок, коли пероральне вживання та об'єм рідини нормалізуються.

Оцініть співвідношення ризику та користі від продовження застосування пмс-ДЕФЕРАСІРОКСУ (ТИП ДЖЕЙ) при зниженій функції нирок. Уникайте застосування інших нефротоксичних препаратів.

Люди похилого віку (≥ 65 років)

У клінічних дослідженнях деферасіроксу приймали участь чотириста тридцять один (431) пацієнт віком ≥ 65 років. Більшість цих пацієнтів мали мієлодиспластичний синдром (МДС, n=393; β-таласемія, n=2; інші анемії, n=36). Загалом, слід з обережністю застосовувати препарат пацієнтам літнього віку через більшу частоту зниження печінкової, ниркової або серцевої функції, супутні захворювання або іншу медикаментозну терапію. У клінічних дослідженнях серед пацієнтів літнього віку спостерігалася вища частота побічних реакцій, ніж у пацієнтів молодшого віку, тому вони повинні перебувати під ретельним наглядом для виявлення побічних реакцій, які можуть потребувати корекції дози.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Відповідних і добре контрольованих досліджень за участю вагітних жінок не проводилося. Клінічні дані щодо вагітності у жінок, які отримували деферасірокс, відсутні. Дослідження на тваринах показали деяку репродуктивну токсичність при застосуванні токсичних для матері доз. Потенційний ризик для людини невідомий. Тому рекомендується не застосовувати препарат пмс-ДЕФЕРАСІРОКС (ТИП ДЖЕЙ) під час вагітності. Пацієнтки, які приймають пероральні контрацептиви, можуть мати ризик завагітніти, оскільки пмс-ДЕФЕРАСІРОКС (ТИП ДЖЕЙ) може знижувати ефективність гормональних контрацептивів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Невідомо, чи екскретується деферасірокс у грудне молоко людини. У дослідженні на тваринах деферасірокс та його метаболіти були присутні у грудному молоці шурів після

перорального застосування дози 10 мг/кг. Концентрація деферасіроксу була приблизно у 20 разів вищою у материнському молоці, ніж у материнській плазмі через 4-8 годин після прийому дози. Тому жінкам слід рекомендувати уникати годування груддю під час прийому пмс-ДЕФЕРАСІРОКС (ТИП ДЖЕЙ).

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

Дослідження впливу деферасіроксу на здатність керувати автомобілем або на здатність працювати з іншими механізмами не проводилися. Пацієнтам, які відчують запаморочення, слід дотримуватися обережності при керуванні автотранспортом або під час роботи з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Рекомендації щодо дозування

пмс-ДЕФЕРАСІРОКС (ТИП ДЖЕЙ), таблетки, вкриті плівковою оболонкою, та деферасірокс, що диспергується, є різними формами випуску деферасіроксу. Таблетки деферасіроксу, вкриті плівковою оболонкою, потребують іншого режиму дозування та способу застосування порівняно з таблетками деферасіроксу, що диспергуються для пероральної суспензії. При переході з деферасіроксу, у вигляді таблеток, що диспергуються для пероральної суспензії, на деферасірокс, вкритий плівковою оболонкою, див. рекомендації нижче.

Щоб уникнути помилок при дозуванні, важливо, щоб у рецептах на деферасірокс вказувався як тип лікарської форми (таблетки, що диспергуються для пероральної суспензії, або таблетки, вкриті плівковою оболонкою), так і призначена доза в мг/кг/добу.

Рекомендована доза і корекція дозування

А. Трансфузійне перевантаження залізом

Метою хелатотерапії залізом є виведення кількості заліза, введенного при переливанні крові, і, за необхідності, зменшення наявного навантаження залізом. Рішення про виведення накопиченого заліза повинно бути індивідуальним і ґрунтуватися на основі очікуваної клінічної користі та ризику хелатотерапії.

Рекомендується розпочинати терапію препаратом пмс-ДЕФЕРАСІРОКС (ТИП ДЖЕЙ) (деферасірокс) коли у пацієнта є ознаки хронічного перевантаження залізом, такі як переливання приблизно 100 мл/кг упакованих еритроцитів (приблизно 20 одиниць для пацієнта вагою 40 кг) і сироватковий феритин стабільно >1000 мкг/л. Дози мають бути зазначені в мг/кг і повинні бути розраховані та округлені до найближчого цілого розміру таблетки. Під час розрахунку дози слід враховувати зміни маси тіла пацієнтів дитячого віку з плином часу. пмс-ДЕФЕРАСІРОКС (ТИП ДЖЕЙ) доступний у трьох дозуваннях (90 мг, 180 мг та 360 мг).

а. Початкова доза

Рекомендована початкова добова доза препарату пмс-ДЕФЕРАСІРОКС (ТИП ДЖЕЙ) становить 7, 14 або 21 мг/кг/добу згідно маси тіла, залежно від швидкості переливання крові пацієнта та мети лікування:

Пацієнти, які потребують підтримки прийнятного рівня заліза в організмі:

- Початкова добова доза 7 мг/кг/добу рекомендується пацієнтам, які отримують менше 7 мл/кг/місяць упакованих еритроцитів (приблизно <2 одиниць/місяць для дорослої людини) і для яких метою є підтримка прийнятного рівня заліза в організмі.
- Початкова добова доза 14 мг/кг/добу рекомендується пацієнтам, які отримують понад 7 мл/кг/місяць упакованих еритроцитів (приблизно >2 одиниць/місяць для дорослої людини) і для яких метою є підтримання прийнятного рівня заліза в організмі.

Пацієнти, які потребують зменшення перевантаження залізом:

- Початкова добова доза 14 мг/кг/добу рекомендується пацієнтам, які отримують менше 14 мл/кг/місяць упакованих еритроцитів (приблизно <4 одиниць/місяць для дорослої людини) і для яких метою є поступове зменшення перевантаження залізом.



- Початкова добова доза 21 мг/кг/добу рекомендується пацієнтам, які отримують понад 14 мл/кг/місяць еритроцитарної маси (приблизно >4 одиниць/місяць для дорослої людини) і для яких метою є поступове зменшення перевантаження залізом.

При застосуванні деферасіроксу, таблеток, що диспергуються для пероральної суспензії, дозозалежна екскреція заліза (мг/кг/добу) була розрахована на основі зміни ВЗП протягом одного року, об'єму перелитої крові та ваги пацієнта. На прикладі двох пацієнтів вагою 20 кг і 50 кг кількість заліза, що виводиться за один рік, можна розрахувати в мг/рік і в одиницях перелитої крові/рік (припускаючи, що одна одиниця упакованих еритроцитів (packed red blood cells, PRBC) містить 200 мг заліза). Таким чином, у дорослої людини вагою 50 кг таблетки деферасіроксу для пероральної суспензії в дозах 10, 20 і 30 мг/кг (що еквівалентно пмс-ДЕФЕРАСІРОКСУ (ТИП ДЖЕЙ) 7, 14 і 21 мг відповідно) протягом одного року можуть вивести кількість заліза, що міститься приблизно в 20, 36 і 55 одиницях крові відповідно (тобто приблизно 1,5, 3 і 4,5 одиниць крові на місяць відповідно). У дитини масою тіла 20 кг таблетки деферасіроксу для пероральної суспензії в дозах 10, 20 і 30 мг (що еквівалентно пмс-ДЕФЕРАСІРОКСУ (ТИП ДЖЕЙ) 7, 14 і 21 мг відповідно) протягом одного року можуть вивести кількість заліза, що міститься приблизно в 8, 14 і 22 одиницях крові відповідно (тобто приблизно 0,6, 1,2 і 1,8 одиниць крові на місяць; або 6, 12 і 18 мл/кг/місяць відповідно).

Таблиця 1.

Дослідження 0107: екскреція заліза протягом одного року (популяція PP- 2, біопсія)*.

Початкова доза (мг/кг) Деферасірокс, таблетки для пероральної суспензії	Еквівалент на дозу таблеток деферасіроксу (мг/кг)	n	Екскреція заліза (мг/кг/добу)	Екскреція заліза (мг/рік)		Екскреція заліза (еквівалент одиниць переливання крові/рік)	
				Пацієнт вагою 20 кг	Пацієнт вагою 50 кг	Пацієнт вагою 20 кг	Пацієнт вагою 50 кг
5	3.5	8	0.13 ± 0.10	939 ± 726	2349 ± 1816	4.7 ± 3.6	11.7 ± 9.1
10	7	44	0.22 ± 0.14	1572 ± 1055	3930 ± 2638	7.9 ± 5.3	19.6 ± 13.2
20	14	64	0.39 ± 0.15	2841 ± 1102	7102 ± 2756	14.2 ± 5.5	35.5 ± 13.8
30	21	108	0.60 ± 0.23	4378 ± 1712	10945 ± 4280	21.9 ± 8.6	54.7 ± 21.4

* дослідження було проведено з використанням форми таблетки для пероральної суспензії (دوزи, як у першій колонці); еквівалентні дози (у другій колонці) для таблеток деферасіроксу надано лише з метою інформування.

б. Регулювання дози

Використовуйте мінімальну ефективну дозу для встановлення та підтримання низького навантаження залізом.

Рекомендується щомісяця контролювати рівень феритину в сироватці крові та за необхідності коригувати дозу препарату пмс-ДЕФЕРАСІРОКС (ТИП ДЖЕЙ) кожні 3-6 місяців на основі тенденцій зміни рівня феритину в сироватці крові, щоб мінімізувати ризик надмірної хелатації (див. розділ «Особливості застосування»). Корекцію дози слід проводити з кроком 3,5 або 7 мг/кг і підбирати відповідно до індивідуальної реакції пацієнта та терапевтичних цілей (підтримання або зниження рівня заліза в організмі). Вміст заліза в печінці (ВЗП) слід періодично оцінювати за допомогою відповідних методів, таких як біопсія або МРТ, з метою перевірки відповіді на лікування. Для пацієнтів з бета-таласемією, стан яких не контролюється належним чином при застосуванні добової дози 21 мг/кг, можна розглянути можливість підвищення дози до 28 мг/кг. Дози пмс-ДЕФЕРАСІРОКС (ТИП ДЖЕЙ) не повинні перевищувати 28 мг/кг на добу, оскільки, за винятком пацієнтів з бета-таласемією, досвід застосування доз вище цього рівня обмежений.

Як і при лікуванні іншими хелаторами заліза, ризик токсичності деферасіроксу може підвищуватися при призначенні невідповідно високих доз пацієнтам з низьким навантаженням залізом або з незначно підвищеним рівнем феритину в сироватці крові. Якщо рівень сироваткового феритину падає нижче 1000 мкг/л під час 2 послідовних

візитів, розгляньте можливість зниження дози, особливо якщо доза перевищує 17,5 мг/кг/добу (не рекомендується застосовувати високі дози, незважаючи на те, що вміст заліза в організмі знаходиться в межах цільового діапазону або постійно нижче цільового діапазону). Використовуйте мінімальну ефективну дозу для підтримання рівня заліза в межах цільового діапазону. Продовження прийому препарату пмс-ДЕФЕРАСІРОКС (ТИП ДЖЕЙ) у дозі 14-28 мг/кг/добу, коли вміст заліза в організмі наближається до норми або знаходиться в межах норми, призвело до загрозливих для життя побічних ефектів (див. розділ «Особливості застосування»). Оцініть необхідність постійного хелатотерапії для пацієнтів, стан яких не потребує регулярного переливання крові.

Якщо рівень феритину в сироватці крові постійно падає нижче 500 мкг/л, слід розглянути питання про тимчасове припинення терапії препаратом пмс-ДЕФЕРАСІРОКС (ТИП ДЖЕЙ).

В. Синдроми нетрансфузійно-залежної таласемії

Хелатотерапію слід розпочинати лише тоді, коли є ознаки перевантаження залізом (вміст заліза в печінці (ВЗП) $\geq$ 10 мг Fe/г сухої маси біоптату або рівень феритину в сироватці крові постійно >800 мкг/л). У пацієнтів, у яких не визначений рівень ВЗП, слід дотримуватися обережності під час хелатотерапії з метою мінімізації ризику надмірного хелатування. Дози вказуються в мг/кг і повинні бути розраховані та округлені до найближчого цілого розміру таблетки. пмс-ДЕФЕРАСІРОКС (ТИП ДЖЕЙ) випускається у трьох дозуваннях (90, 180 та 360 мг).

а. Початкова доза

Рекомендована початкова добова доза препарату пмс-ДЕФЕРАСІРОКС (ТИП ДЖЕЙ) становить 7 мг/кг маси тіла.

б. Регулювання дози

Використовуйте мінімальну ефективну дозу для встановлення та підтримання низького навантаження залізом.

Рекомендується щомісяця контролювати рівень сироваткового феритину для оцінки відповіді пацієнта на терапію та мінімізації ризику надмірної хелатації (див. розділ «Особливості застосування»). Кожні 3-6 місяців лікування розгляньте можливість збільшення дози з кроком від 3,5 до 7 мг/кг, якщо ВЗП пацієнта становить $\geq$ 10 мг Fe/г сухої маси біоптату або рівень сироваткового феритину стабільно >2000 мкг/л і не має тенденції до зниження, а пацієнт при цьому добре переносить лікарський засіб. Частота побічних ефектів зростає зі збільшенням дози. Досвід застосування доз 14 мг/кг обмежений. Дози вище 14 мг/кг не рекомендуються, оскільки немає досвіду застосування доз вище цього рівня пацієнтам з нетрансфузійно-залежними синдромами таласемії.

Пацієнтам, у яких ВЗП не визначали, а сироватковий феритин становить ≤ 2000 мкг/л, дозування не повинно перевищувати 7 мг/кг.

Для пацієнтів, у яких доза була збільшена до >10 мг/кг, рекомендується зниження дози до 7 мг/кг або менше, якщо ВЗП <7 мг Fe/г або рівень сироваткового феритину становить ≤ 2000 мкг/л.

Після досягнення задовільного рівня заліза в організмі (ВЗП <3 мг Fe/г сухої маси біоптату або рівень сироваткового феритину становить <300 мкг/л), лікування слід перервати. Лікування слід поновити, коли є дані клінічного моніторингу, що свідчать про наявність хронічного перевантаження залізом.

С. Трансфузійне перевантаження залізом та синдроми нетрансфузійної таласемії

а. Рекомендації щодо дозування

Перехід з диспергованих таблеток деферасіроксу для пероральної суспензії на таблетки деферасіроксу, вкриті плівковою оболонкою: для пацієнтів, які наразі отримують хелатотерапію деферасіроksom у вигляді таблеток для пероральної суспензії та переходять на таблетки, вкриті плівковою оболонкою, доза деферасіроксу, вкритого плівковою оболонкою, повинна бути приблизно на 30% нижчою, з округленням до найближчої цілої таблетки. У таблиці нижче наведено додаткову інформацію про перерахунок дозування на таблетки деферасіроксу, вкриті оболонкою.

Таблиця 2.

Перерахунок дозування на таблетки деферасіроксу, вкриті оболонкою

	Деферасірокс, таблетки, вкриті плівковою оболонкою	Деферасірокс, дисперговані таблетки для пероральної суспензії
Трансфузійно-залежне перевантаження залізом		
Початкова доза	14 мг/кг/добу	20 мг/кг/добу
Збільшення титрування	3,5–7 мг/кг	5–10 мг/кг
Максимальна доза	28 мг/кг/добу	40 мг/кг/добу
Синдроми нетрансфузійної таласемії		
Початкова доза	7 мг/кг/добу	10 мг/кг/добу
Збільшення титрування	3,5–7 мг/кг	5–10 мг/кг
Максимальна доза	14 мг/кг/добу	20 мг/кг/добу

Люди похилого віку (≥ 65 років): фармакокінетика деферасіроксу не вивчалася у пацієнтів похилого віку. Рекомендації щодо дозування для пацієнтів похилого віку такі ж, як описано вище. У клінічних дослідженнях у пацієнтів похилого віку спостерігалася вища частота побічних реакцій, ніж у пацієнтів молодшого віку, тому вони повинні перебувати під ретельним наглядом для виявлення побічних реакцій, що можуть потребувати корекції дози.

Діти (від 2 до 16 років): рекомендації щодо дозування для дітей такі ж, як і для дорослих пацієнтів. Рекомендується щомісяця контролювати рівень феритину в сироватці крові для оцінки відповіді пацієнта на терапію та мінімізації ризику надмірного хелатування (див. розділ «Особливості застосування»). У дітей віком до 6 років експозиція була приблизно на 50% нижчою, ніж у дорослих. Оскільки дозування індивідуально коригується відповідно до відповіді на лікування, очікується, що ця різниця в експозиції не матиме клінічних наслідків. Зміни маси тіла педіатричних пацієнтів з плином часу також необхідно враховувати при розрахунку дози.

У постмаркетинговому періоді застосування деферасіроксу у пацієнтів дитячого віку спостерігалися серйозні та летальні побічні реакції (див. розділ «Особливості застосування»). Ці події часто були пов'язані зі зниженням об'єму або з постійним застосуванням доз деферасіроксу у вигляді диспергованих таблеток у діапазоні 20-40 мг/кг/добу, що еквівалентно 14-28 мг/кг/добу пмс-ДЕФЕРАСІРОКСУ (ТИП ДЖЕЙ), коли вміст заліза в організмі наближався до норми або був у межах норми (пацієнти отримували високі дози, незважаючи на те, що вміст заліза в організмі знаходився в межах норми або був стабільно нижчим за норму, що не рекомендовано). Ризик токсичності деферасіроксу може підвищуватися при призначенні невідповідно високих доз пацієнтам з низьким вмістом заліза в організмі або з незначно підвищеним рівнем феритину в сироватці крові. Застосовуйте мінімальну ефективну дозу для підтримання рівня заліза в цільовому діапазоні.

Необхідно частіше контролювати функцію нирок та печінки у пацієнтів дитячого віку при наявності факторів ризику ниркової токсичності, включаючи епізоди дегідратації, гарячку та гострі захворювання, що можуть призвести до виснаження об'єму або зниження ниркової перфузії. Застосовувати мінімальну ефективну дозу. Припиніть прийом препарату пмс-ДЕФЕРАСІРОКС (ТИП ДЖЕЙ) у пацієнтів дитячого віку з трансфузійним перевантаженням залізом та розгляньте можливість припинення прийому препарату у пацієнтів дитячого віку з нетрансфузійним перевантаженням залізом при гострих захворюваннях, які можуть спричинити виснаження об'єму, такі як блювання, діарея або тривале зменшення перорального споживання, та частіше проводьте моніторинг стану пацієнта. Відновити терапію за необхідності, ґрунтуючись на оцінці функції нирок, коли

пероральне вживання та об'єм рідини нормалізуються. Потрібно оцінити співвідношення ризику та користі від продовження застосування пмс-ДЕФЕРАСІРОКС (ТИП ДЖЕЙ) при зниженій функції нирок. Уникати застосування інших нефротоксичних препаратів.

Пацієнти з нирковою недостатністю: деферасірокс не досліджували у пацієнтів з нирковою недостатністю (див. розділ «Протипоказання»). При зниженій функції нирок слід оцінити співвідношення ризику та користі від продовження застосування препарату пмс-ДЕФЕРАСІРОКС (ТИП ДЖЕЙ). Застосовуйте мінімально ефективну дозу препарату пмс-ДЕФЕРАСІРОКС (ТИП ДЖЕЙ) та частіше контролюйте функцію нирок, оцінюючи функцію каналців та клубочків. Титруйте дозування залежно від ураження нирок. Розгляньте можливість зменшення дози або перерви у лікуванні та застосування менш нефротоксичної терапії до покращення функції нирок. Якщо ознаки ураження ниркових каналців або клубочків виникають за наявності інших факторів ризику, таких як виснаження об'єму, потрібно зменшити дозу або припинити лікування препаратом пмс-ДЕФЕРАСІРОКС (ТИП ДЖЕЙ), щоб запобігти тяжкому та незворотному ураженню нирок.

Для дорослих пацієнтів добову дозу препарату пмс-ДЕФЕРАСІРОКС (ТИП ДЖЕЙ) слід зменшити на 7 мг/кг, якщо під час двох послідовних візитів спостерігається непрогресуюче підвищення рівня креатиніну в сироватці крові на >33% вище середнього показника до початку лікування, яке не можна пояснити іншими причинами. У клінічних дослідженнях деферасіроксу серед тих пацієнтів, яким було зменшено дозу, рівень креатиніну повернувся до вихідного рівня лише у 25% пацієнтів, а у 60% з них рівень креатиніну залишався підвищеним на >33% від середнього рівня до лікування. Для пацієнтів дитячого віку дозу слід зменшити на 7 мг/кг, якщо рівень креатиніну в сироватці крові піднімається вище верхньої межі норми для даного віку під час двох послідовних візитів. Загалом під час основної фази реєстраційних досліджень у 6 пацієнтів віком до 16 років рівень креатиніну перебував на рівні > ВМН. Зниження дози було проведено 5 пацієнтам, у 4 з яких рівні повернулися до вихідного значення. У п'ятого пацієнта рівень креатиніну знизився до < ВМН, але залишився вищим за вихідний рівень.

Якщо спостерігається прогресуюче підвищення рівня креатиніну в сироватці крові понад верхню межу норми, терапію препаратом пмс-ДЕФЕРАСІРОКС (ТИП ДЖЕЙ) слід припинити (див. розділ «Побічні реакції»).

Пацієнти з печінковою недостатністю: деферасірокс вивчався у клінічному дослідженні за участю пацієнтів з печінковою недостатністю. Для пацієнтів з помірною печінковою недостатністю (шкала Чайлд-П'ю, клас В) початкову дозу слід зменшити приблизно на 50%. пмс-ДЕФЕРАСІРОКС (ТИП ДЖЕЙ) не слід застосовувати пацієнтам з тяжкою печінковою недостатністю (шкала Чайлд-П'ю, клас С) (див. розділи «Особливості застосування», «Фармакологічні властивості»). Лікування деферасіроком розпочинали лише у пацієнтів з вихідними рівнями печінкових трансаміназ, що у 5 разів перевищують верхню межу норми. На фармакокінетику деферасіроксу такі рівні трансаміназ не впливають. Лікуючий лікар повинен розпочинати терапію з дози, враховуючи загальні вказівки щодо дозування, а також ступінь печінкової недостатності. Рекомендується ретельний моніторинг параметрів ефективності та безпеки. Рекомендується контролювати рівень трансаміназ, білірубину та лужної фосфатази в сироватці крові перед початком лікування, кожні 2 тижні протягом першого місяця та щомісяця в подальшому. Якщо спостерігається незрозуміле, стійке та прогресуюче підвищення рівня трансаміназ у сироватці крові, лікування препаратом пмс-ДЕФЕРАСІРОКС (ТИП ДЖЕЙ) слід перервати.

Пацієнти зі шкірним висипом: під час лікування препаратом пмс-ДЕФЕРАСІРОКС (ТИП ДЖЕЙ) можуть виникати шкірні висипи. Тяжкі шкірні висипи можуть вимагати переривання лікування препаратом пмс-ДЕФЕРАСІРОКС (ТИП ДЖЕЙ).

Статева приналежність: у жінок помірно нижчий видимий кліренс (на 17,5%) деферасіроксу порівняно з чоловіками. Оскільки дозування підбирається індивідуально відповідно до реакції, ця різниця в кліренсі, як очікується, не матиме клінічних наслідків.

Спосіб застосування

Таблетки пмс-ДЕФЕРАСІРОКС (ТИП ДЖЕЙ) слід ковтати цілими один раз на день, запиваючи водою або іншою рідиною, бажано в один і той же час кожного дня.

пмс-ДЕФЕРАСІРОКС (ТИП ДЖЕЙ) слід приймати натщесерце або з легкою їжею (що містить менше 7% жиру і приблизно 250 калорій). Прикладами легкої їжі є 1 цільнозерновий англійський мафін, 1 пакетик желе (0,5 унції) та знежирене молоко (8 рідких унцій) або сендвіч з індичкою (2 унції індички на цільнозерновому хлібі з листям салату, помідором та 1 пакетик гірчиці).

Пацієнтам, які не можуть ковтати таблетки цілими, таблетки пмс-ДЕФЕРАСІРОКС (ТИП ДЖЕЙ) можна подрібнити та приймати, посипавши повну дозу на м'яку їжу (наприклад, йогурт або яблучне пюре). Для подрібнення однієї таблетки 90 мг слід уникати використання комерційних дробарок із зубчастими поверхнями. Дозу слід вжити негайно та повністю, запиваючи склянкою води. Дозу не слід зберігати для подальшого використання.

Пропущена доза

Якщо дозу пропущено, її слід прийняти, як тільки згадаєте, в той же день, а наступну дозу слід прийняти за розкладом. Дози не слід подвоювати, щоб компенсувати пропущену дозу.

Діти. Застосовують дітям від 2 років.

Передозування.

У здорових добровольців разові дози до 40 мг/кг на добу у формі таблеток для пероральної суспензії переносилися добре.

Ранніми ознаками гострого передозування є розлади травлення, такі як біль у животі, діарея, нудота та блювання. Повідомлялося про печінкові та ниркові розлади, включаючи випадки підвищення рівня печінкових ферментів та креатиніну, що підвищувалися з одужанням після припинення лікування. Помилково введена разова доза 90 мг/кг призвела до синдрому Фанконі, який минув після лікування.

Специфічного антидоту для деферасіроксу не існує. Стандартні процедури лікування передозування (наприклад, індукція блювання або промивання шлунка), а також симптоматичне лікування, проводять відповідно до медичних показань.

Для надання допомоги при підозрі на передозування зверніться до регіонального токсикологічного центру.

Побічні реакції.

Огляд побічних реакцій на лікарські засоби

Станом на 31.10.2011 понад 7000 пацієнтів отримували деферасірокс під час клінічних досліджень. У програмі первинної реєстрації 652 пацієнти отримували деферасірокс у терапевтичних дослідженнях тривалістю в середньому 366 днів у дітей та дорослих [52 пацієнти віком від 2 до 5 років, 240 пацієнтів віком від 6 до 16 років, 330 пацієнтів віком від 17 до 65 років та 30 пацієнтів віком ≥ 65 років]. Серед цих 652 пацієнтів 421 – з β -таласемією, 99 – з рідкісними анеміями та 132 – з серповидноклітинною анемією. З цих пацієнтів 302 осіб були чоловіками, а 456 – представниками європеїдної раси. Серед популяції серповидноклітинної анемії 89% пацієнтів були негроїдної раси.

Найчастішими небажаними явищами (всі причинно-наслідкові зв'язки) у терапевтичних дослідженнях деферасіроксу були діарея, блювання, нудота, головний біль, запор, диспепсія, біль у животі, пірексія, кашель, протеїнурія, підвищення рівня креатиніну та трансаміназ у сироватці крові, свербіж та висипання на шкірі. Шлунково-кишкові розлади, підвищення рівня креатиніну в сироватці крові та шкірні висипання були пов'язані з дозою. Небажаними явищами, які найчастіше призводили до переривання прийому, корекції дози або припинення терапії, були шкірні висипання, шлунково-кишкові розлади, інфекції, підвищення рівня креатиніну та підвищення рівня трансаміназ.



Побічні реакції під час клінічних досліджень

Клінічні дослідження проводяться в дуже специфічних умовах. Тому частота побічних реакцій, що спостерігалася у клінічних дослідженнях, може не відображати частоту, що спостерігається на практиці, і її не слід порівнювати з частотою, що спостерігалася у клінічних дослідженнях інших лікарських засобів. Інформація про побічні реакції, отримана під час клінічних досліджень, може бути корисною для визначення та наближення частоти побічних реакцій при застосуванні лікарських засобів у реальних умовах.

У клінічних дослідженнях серед пацієнтів з трансфузійним перевантаженням залізом найчастішими реакціями, про які повідомлялося під час хронічного лікування деферасіроком у дорослих та дітей, були шлунково-кишкові розлади, що спостерігалися приблизно у 26% пацієнтів (переважно нудота, блювання, діарея або біль у животі) та шкірні висипання, які були виявлені приблизно серед 7% пацієнтів. Легке, непрогресуюче, дозозалежне підвищення рівня креатиніну в сироватці крові спостерігалось серед 34% пацієнтів.

У клінічних дослідженнях серед пацієнтів з трансфузійним перевантаженням залізом повідомлялося про підвищення рівня печінкових трансаміназ як про підозрювані небажані явища, пов'язані з прийомом препарату, приблизно у 2% пацієнтів. Підвищення рівня печінкових трансаміназ не залежало від дози. Серед 40% цих пацієнтів їх рівень був підвищеним (вище верхньої межі норми) до початку прийому деферасіроксу. Підвищення рівня трансаміназ більше ніж у 10 разів вище верхньої межі норми, що свідчить про гепатит, було рідкісним явищем (0,3%). Високочастотна втрата слуху та помутніння кришталика (рання катаракта) спостерігалися серед <1% пацієнтів, які отримували деферасірокс (див. розділ «Особливості застосування»).

У 1-річному рандомізованому, подвійному сліпому, плацебо-контрольованому дослідженні серед пацієнтів із синдромом таласемії, що не залежать від трансфузії, найчастішими небажаними явищами у групі застосування деферасіроксу в дозі 10 мг/кг/добу (щонайменше 10%) були головний біль (16,4%), інфекція верхніх дихальних шляхів (14,5%), біль у ротоглотці (10,9%), пірексія (10,9%) та висипання (10,9%). У таблиці 3 наведено побічні реакції, що виникали у >5% пацієнтів, які отримували деферасірокс.

Таблиця 3.

Небажані явища, що виникали серед >5% пацієнтів, які отримували деферасірокс у дослідженні A2209

	Деферасірокс 5 мг/кг/добу	Деферасірокс 10 мг/кг/добу	Плацебо 5 мг/кг/добу	Плацебо 10 мг/кг/добу	Плацебо Будь-яка доза
	N=55	N=55	N=28	N=28	N=56
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Будь-яка ПР	42 (76.4)	43 (78.2)	20 (71.4)	25 (89.3)	45 (80.4)
Головний біль	2 (3.6)	9 (16.4)	4 (14.3)	4 (14.3)	8 (14.3)
Інфекція верхніх дихальних шляхів	7 (12.7)	8 (14.5)	5 (17.9)	6 (21.4)	11 (19.6)
Біль у ротоглотці	4 (7.3)	6 (10.9)	0	2 (7.1)	2 (3.6)
Пірексія	6 (10.9)	6 (10.9)	5 (17.9)	3 (10.7)	8 (14.3)
Висип	2 (3.6)	6 (10.9)	1 (3.6)	2 (7.1)	3 (5.4)
Діарея	3 (5.5)	5 (9.1)	2 (7.1)	4 (14.3)	6 (10.7)
Втома	1 (1.8)	5 (9.1)	2 (7.1)	2 (7.1)	4 (7.1)
Нудота	4 (7.3)	5 (9.1)	1 (3.6)	6 (21.4)	7 (12.5)
Біль у животі	2 (3.6)	4 (7.3)	1 (3.6)	3 (10.7)	4 (7.1)
Анемія	3 (5.5)	4 (7.3)	0	2 (7.1)	2 (3.6)
Назофарингіт	5 (9.1)	4 (7.3)	2 (7.1)	3 (10.7)	5 (8.9)
Риніт	1 (1.8)	4 (7.3)	1 (3.6)	0	1 (1.8)
Біль у верхній	3 (5.5)	3 (5.5)	0	0	0

частині живота					
Диспепсія	0	3 (5.5)	0	0	0
Гастроентерит	1 (1.8)	3 (5.5)	0	2 (7.1)	2 (3.6)
Грип	3 (5.5)	3 (5.5)	1 (3.6)	0	1 (1.8)
Безсоння	1 (1.8)	3 (5.5)	2 (7.1)	0	2 (3.6)

У дослідженні 2209 в одного пацієнта в групі плацебо 10 мг/кг спостерігалось підвищення рівня АЛТ до >5 разів ВМН і >2 разів від вихідного рівня (таблиця 4). У трьох пацієнтів, які отримували деферасірокс (усі в групі 10 мг/кг), спостерігалось 2 послідовні підвищення рівня креатиніну в сироватці крові на $>33\%$ від вихідного рівня та $>ВМН$. Сироватковий креатинін нормалізувався в усіх пацієнтів (в одного спонтанно, а у двох інших після припинення лікування).

Таблиця 4.

Кількість (%) пацієнтів з підвищенням рівня креатиніну або сироваткової глутаміно-піровиноградної трансамінази (СГПТ)/АЛТ у сироватці крові в дослідженні 2209

Лабораторний параметр	Деферасірокс 5 мг/кг (N=55)	Деферасірокс 10 мг/кг (N=55)	Плацебо 5 мг/кг	Плацебо 10 мг/кг (N=28) n (%)	Плацебо (N=56)
Креатинін сироватки крові					
Підвищений рівень креатиніну ($>33\%$ від базового рівня та $>ВМН$ при $\geq$ послідовних спостережень)	0 (0.0)	3 (5.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
СГПТ/АЛТ					
СГПТ/АЛТ ($>5 \times ВМН$ і $>2 \times$ базового рівня)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)

Загалом 652 пацієнти отримували деферасірокс під час терапевтичних досліджень серед дорослих та дітей з β -таласемією (n=421), рідкісними анеміями (n=99) та серповидноклітинною анемією (n=132). Ця популяція на 46% складалася з чоловіків, на 70% – з представників європеїдної раси і включала 292 пацієнти віком ≤ 6 років. У популяції серповидноклітинної анемії 89% пацієнтів були негроїдної раси. Загалом 94% пацієнтів були з β -таласемією, 70% пацієнтів – з рідкісними анеміями та 86% пацієнтів – з серповидноклітинною анемією, які отримували терапію протягом ≥ 48 тижнів.

Дані в Таблиці 5 відображають побічні реакції, незалежно від причинного зв'язку, що виникали серед $>5\%$ пацієнтів в обох групах лікування в первинному дослідженні ефективності 0107, в якому 296 пацієнтів з β -таласемією отримували деферасірокс і 290 пацієнтів отримували дефероксамін як активний компаратор. Небажаними явищами, які найчастіше призводили до переривання прийому, корекції дози або припинення терапії, були шкірні висипання, шлунково-кишкові розлади, інфекції, підвищення рівня креатиніну та трансаміназ (див. розділ «Аномальні гематологічні та клініко-хімічні показники»). Припинення лікування через небажані явища з підозрою на зв'язок з деферасіроксом відбулося серед 7 пацієнтів.

Таблиця 5.

Небажані явища, що виникали у $>5\%$ пацієнтів з β -таласемією у порівняльному дослідженні

Термін, якому надається перевага	Деферасірокс N=296 n (%)	Дефероксамін N=290 n (%)
Пірексія	56 (18.9)	69 (23.8)
Головний біль	47 (15.9)	59 (20.3)
Біль у животі	41 (13.9)	28 (9.7)
Кашель	41 (13.9)	55 (19.0)

Назофарингіт	39 (13.2)	42 (14.5)
Діарея	35 (11.8)	21 (7.2)
Підвищений рівень креатиніну ¹	33 (11.1)	0 (0)
Грип	32 (10.8)	29 (10.0)
Нудота	31 (10.5)	14 (4.8)
Фаринголарингеальний біль	31 (10.5)	43 (14.8)
Блювання	30 (10.1)	28 (9.7)
Інфекція дихальних шляхів	28 (9.5)	23 (7.9)
Бронхіт	27 (9.1)	32 (11.0)
Висип	25 (8.4)	9 (3.1)
Біль у верхній частині живота	23 (7.8)	15 (5.2)
Фарингіт	23 (7.8)	30 (10.3)
Артралгія	22 (7.4)	14 (4.8)
Гострий тонзиліт	19 (6.4)	15 (5.2)
Втома	18 (6.1)	14 (4.8)
Риніт	18 (6.1)	22 (7.6)
Біль у спині	17 (5.7)	32 (11.0)
Вушна інфекція	16 (5.4)	7 (2.4)
Кропив'янка	11 (3.7)	17 (5.9)
¹ >33% зростання порівняно з середніми базовими значеннями		

Дані в таблиці 6 відображають побічні реакції, незалежно від причинно-наслідкового зв'язку, що виникали у >1% в об'єднаній групі пацієнтів з β-таласемією, залежно від застосованої дози. Найчастіше повідомлялося про такі небажані явища, як біль у животі, пірексія та головний біль. У групі застосування дози 30 мг/кг найчастішими небажаними явищами, про які повідомлялося, були біль у животі, діарея та підвищення рівня креатиніну в сироватці крові. Шкірний висип та підвищення АЛТ були єдиними небажаними явищами, що призвели до припинення лікування.

Таблиця 6.

Найчастіші повідомлення про ПР (>1% всіх пацієнтів) – об'єднані пацієнти з β-таласемією за введеною дозою

Термін, якому надається перевага	Деферасірокс 10 мг/кг N=143	Деферасірокс 20 мг/кг N=106	Деферасірокс 30 мг/кг N=172	Всі пацієнти N=421
	Всього n (%)	Всього n (%)	Всього n (%)	Всього n (%)
Біль у животі	38 (26.6)	21	41	100 (23.8)
Пірексія	47 (32.9)	31	20	98 (23.3)
Голова болить	37 (25.9)	20	26	83 (19.7)
Кашель	38 (26.6)	17	25	80 (19.0)
Діарея	24 (16.8)	9 (8.5)	37	70 (16.6)
Назофарингіт	23 (16.1)	16	20	59 (14.0)
Блювота	28 (19.6)	12	18	58 (13.8)
Висип	12 (8.4)	10	30	52 (12.4)
Нудота	11 (7.7)	11	28	50 (11.9)
Підвищений рівень креатиніну ¹	2 (1.4)	13	34	49 (11.6)
Біль у гортані	20 (14.0)	12	17	49 (11.6)
Фарингіт	28 (19.6)	9 (8.5)	10	47 (11.2)
Грип	19 (13.3)	12	13	44 (10.5)
Риніт	28 (19.6)	8 (7.5)	6 (3.5)	42 (10.0)
ІВДШ ²	9 (6.3)	8 (7.5)	24	41 (9.7)
Бронхіт	7 (4.9)	9 (8.5)	20	36 (8.6)
Артралгія	13 (9.1)	8 (7.5)	13	34 (8.1)
Біль у спині	9 (6.3)	16	9 (5.2)	34 (8.1)
Запор	9 (6.3)	6 (5.7)	12	27 (6.4)

Втома	7 (4.9)	6 (5.7)	13	26 (6.2)
Вушна інфекція	13 (9.1)	7 (6.6)	3 (1.7)	23 (5.5)
Тонзиліт	8 (5.6)	7 (6.6)	6 (3.5)	21 (5.0)
Післяпроцедурний біль	2 (1.4)	8 (7.5)	10	20 (4.8)
Гострий тонзиліт	2 (1.4)	6 (5.7)	11	19 (4.5)
Астенія	8 (5.6)	7 (6.6)	4 (2.3)	19 (4.5)
Гастроентерит	8 (5.6)	6 (5.7)	5 (2.9)	19 (4.5)
Біль у грудях	2 (1.4)	8 (7.5)	8 (4.7)	18 (4.3)
Біль у вухах	3 (2.1)	5 (4.7)	4 (2.3)	12 (2.9)
Прискорене серцебиття	1 (0.7)	4 (3.8)	7 (4.1)	12 (2.9)
Тахікардія	5 (3.5)	4 (3.8)	3 (1.7)	12 (2.9)
Реакція на переливання крові	7 (4.9)	3 (2.8)	2 (1.2)	12 (2.9)
Кропив'янка	3 (2.1)	4 (3.8)	5 (2.9)	12 (2.9)
Диспепсія	4 (2.8)	3 (2.8)	4 (2.3)	11 (2.6)
Біль у кінцівках	5 (3.5)	3 (2.8)	3 (1.7)	11 (2.6)
Свербіж	3 (2.1)	4 (3.8)	4 (2.3)	11 (2.6)
Ринорея	1 (0.7)	6 (5.7)	3 (1.7)	10 (2.4)
Синусит	0	6 (5.7)	4 (2.3)	10 (2.4)
Підвищений рівень трансамінази	8 (5.6)	1 (0.9)	1 (0.6)	10 (2.4)
Інфекція сечовивідних шляхів	2 (1.4)	1 (0.9)	7 (4.1)	10 (2.4)
Простий герпес	3 (2.1)	1 (0.9)	5 (2.9)	9 (2.1)
Середній отит	2 (1.4)	1 (0.9)	6 (3.5)	9 (2.1)
Зубний біль	2 (1.4)	3 (2.8)	4 (2.3)	9 (2.1)
Тривога	3 (2.1)	2 (1.9)	3 (1.7)	8 (1.9)
Біль у кістках	1 (0.7)	1 (0.9)	6 (3.5)	8 (1.9)
Кон'юнктивіт	6 (4.2)	1 (0.9)	1 (0.6)	8 (1.9)
Задишка	0	2 (1.9)	6 (3.5)	8 (1.9)
М'язові судоми	1 (0.7)	0	7 (4.1)	8 (1.9)
Продуктивний кашель	4 (2.8)	3 (2.8)	1 (0.6)	8 (1.9)
Абсцес зуба	2 (1.4)	0	6 (3.5)	8 (1.9)
Здуття живота	1 (0.7)	0	6 (3.5)	7 (1.7)
Жовчнокам'яна хвороба	2 (1.4)	1 (0.9)	4 (2.3)	7 (1.7)
Ентерит	5 (3.5)	1 (0.9)	1 (0.6)	7 (1.7)
Епістаксис	4 (2.8)	1 (0.9)	2 (1.2)	7 (1.7)
Еритема	3 (2.1)	2 (1.9)	2 (1.2)	7 (1.7)
Гіпоакузія	4	2 (1.9)	1 (0.6)	7 (1.7)
Безсоння	0	3 (2.8)	4 (2.3)	7 (1.7)
Запаморочення	2	4 (3.8)	1 (0.6)	7 (1.7)
Аланін аміотрансфераза	4 (2.8)	2 (1.9)	0	6 (1.4)
Шум у серці	0	0	6 (3.5)	6 (1.4)
Депресія	0	2 (1.9)	4 (2.3)	6 (1.4)
Запаморочення	1	2 (1.9)	3 (1.7)	6 (1.4)
Дисменорея	0	3 (2.8)	3 (1.7)	6 (1.4)
Лімфаденопатія	2	1 (0.9)	3 (1.7)	6 (1.4)
Міалгія	1	1 (0.9)	4 (2.3)	6 (1.4)
Фарингіт стрептококовий	3	3 (2.8)	0	6 (1.4)
Протеїнурія	1	1 (0.9)	4 (2.3)	6 (1.4)
Макуло-папульозний висип	0	3 (2.8)	3 (1.7)	6 (1.4)
Сезонна алергія	0	1 (0.9)	5 (2.9)	6 (1.4)
Дискомфорт у животі	1	0	4 (2.3)	5 (1.2)
Контузія	2	0	3 (1.7)	5 (1.2)
Цистит	1	1 (0.9)	3 (1.7)	5 (1.2)
Часті випорожнення	1	1 (0.9)	3 (1.7)	5 (1.2)
Периферичні набряки	0	2 (1.9)	3 (1.7)	5 (1.2)
Інфекція дихальних шляхів	1	1 (0.9)	3 (1.7)	5 (1.2)
Непритомність	2	2 (1.9)	1 (0.6)	5 (1.2)

Вірусна інфекція	1	1 (0.9)	3 (1.7)	5 (1.2)
------------------	---	---------	---------	---------

¹ Зростання >33% порівняно з середніми базовими значеннями

² Інфекція верхніх дихальних шляхів

Об'єднаний аналіз даних педіатричних клінічних досліджень

У рамках об'єданого набору даних педіатричних клінічних досліджень деферасіроксу було проведено вкладений аналіз випадок-контроль для оцінки впливу дози та рівня феритину в сироватці крові, окремо та в комбінації, на функцію нирок. Серед 1213 дітей (віком від 2 до 15 років) з трансфузійно-залежною таласемією було виявлено 162 випадки гострого ураження нирок (ШКФ <90 мл/хв/1,73 м²) та 621 групу контролю з нормальною функцією нирок (ШКФ >120 мл/хв/1,73 м²). Основними висновками були наступні:

- Ризик гострого ураження нирок збільшувався на 26% при збільшенні добової дози деферасіроксу, диспергованого в таблетках, на 5 мг/кг, що еквівалентно 3,5 мг/кг пмс-ДЕФЕРАСІРОКСУ (ТИП ДЖЕЙ), починаючи з 20 мг/кг/добу, що еквівалентно 14 мг/кг/добу пмс-ДЕФЕРАСІРОКСУ (ТИП ДЖЕЙ) (95% ДІ: 1,08-1,48).
- З кожними 250 мкг/л зниження феритину сироватки крові, починаючи з 1250 мкг/л, ризик гострого ураження нирок збільшувався на 25% (95% ДІ: 1,01-1,56).
- Серед пацієнтів дитячого віку з рівнем сироваткового феритину <1000 мкг/л, які отримували деферасірокс у вигляді диспергованих таблеток у дозі >30 мг/кг/добу, що еквівалентно 21 мг/кг/добу пмс-ДЕФЕРАСІРОКСУ (тип ДЖЕЙ), порівняно з тими, хто отримував нижчі дози, мали вищий ризик гострого ураження нирок (OR=4,47, 95% ДІ: 1,25-15,95), що узгоджується з перехресним зв'язком.

Крім того, був проведений когортний аналіз небажаних явищ в об'єднаних даних педіатричних клінічних досліджень деферасіроксу. Пацієнти дитячого віку, які отримували деферасірокс у вигляді диспергованих таблеток у дозі >25 мг/кг/добу, що еквівалентно 17,5 мг/кг/добу ПМС-ДЕФЕРАСІРОКСУ (ТИП ДЖЕЙ), при рівні феритину сироватки крові <1000 мкг/л (n=158; пацієнти отримували високі дози, незважаючи на те, що вміст заліза в організмі знаходився у цільовому діапазоні або був постійно нижче цільового діапазону, що не рекомендується; див. розділ «Дозування та спосіб застосування»), мали у 6 разів вищий ризик виникнення небажаних реакцій з боку органів травлення (ВНП = 6,00, 95% ДІ: 1,75-21,36) та у 2 рази більшу частоту переривань прийому дози (ВНП = 2,06, 95% ДІ: 1,33-3,17) порівняно з періодом, що передував досягненню цих одночасних критеріїв. Небажані явища, що становлять особливий інтерес (цитопенія, ниркові, слухові та шлунково-кишкові розлади), виникали в 1,9 рази частіше, коли ці одночасні критерії були дотримані, порівняно з попередніми періодами часу (ВНП = 1,91, 95% ДІ: 1,05-3,48).

Менш поширені побічні реакції під час клінічних досліджень (<1%)

Нижче наведені менш поширені небажані явища, які спостерігалися в клінічних дослідженнях і вважаються пов'язаними з деферасіроком.

Серцево-судинні розлади: подовження інтервалу QT¹.

Загальні розлади: пірксія, набряк, втомлюваність.

Розлади вуха та лабіринту: глухота.

Розлади очей: катаракта, макулопатія, неврит зорового нерву.

Шлунково-кишкові розлади: виразка дванадцятипалої кишки, виразка шлунка (включаючи множинні виразки), гастрит, шлунково-кишкова кровотеча, езофагіт.

Печінка/жовчовивідні шляхи/підшлункова залоза: жовчнокам'яна хвороба, гепатит, гострий панкреатит.

Нервова система: запаморочення.

Психічні розлади: тривога, розлади сну.

Розлади нирок та сечовивідних шляхів: порушення ниркових каналців (синдром Фанконі).

Респіраторні, торакальні та медіастинальні розлади: фаринголарингіальний біль.

Захворювання шкіри та підшкірної клітковини: порушення пігментації, мультиформна еритема.

¹У клінічних дослідженнях повідомлялося про три випадки подовження інтервалу QT, однак причинно-наслідковий зв'язок з досліджуваним препаратом не був встановлений.

²Випадки серйозного гострого панкреатиту спостерігалися як з документально підтвердженими захворюваннями жовчовивідних шляхів, так і без них.

Аномальні гематологічні та клініко-хімічні показники

Результати клінічних досліджень

У порівняльному дослідженні 0107 серед 113 пацієнтів, які отримували деферасірокс, спостерігалось непрогресуюче підвищення рівня креатиніну в сироватці крові > 33% від вихідного рівня (Таблиця 7). Двадцять п'ять (25) пацієнтів потребували зниження дози. Підвищення рівня креатиніну в сироватці крові виявилось дозозалежним. З 17 пацієнтів з підвищенням рівня СГПТ/АЛТ > 5 разів вище ВМН під час послідовних візитів, один пацієнт припинив терапію деферасіроксом. В одного пацієнта спостерігалось підвищення рівня трансаміназ до >10 разів ВМН, яке нормалізувалось після відміни препарату, але потім різко зросло при повторному обстеженні. Підвищення рівня трансаміназ не було пов'язане з дозою, і більшість з цих пацієнтів мали підвищений рівень трансаміназ до початку терапії деферасіроксом.

Таблиця 7.

Кількість (%) пацієнтів з підвищенням рівня СГПТ/АЛТ або креатиніну в сироватці крові в дослідженні 0107

Лабораторний параметр	Деферасірокс N=296 n (%)	Дефероксамін N=290 n (%)
Креатинін сироватки крові		
Кількість пацієнтів з креатиніном > 33% та < ВМН при ≥ 2 послідовних візитах після базового рівня	106 (35.8)	40 (13.8)
Кількість пацієнтів із підвищенням креатиніну > 33% і > ВМН при ≥ 2 послідовних візитах після базового рівня	7 (2.4)	1 (0.3)
СГПТ/АЛТ		
Кількість пацієнтів із СГПТ/АЛТ >5 x ВМН при ≥ 2 візитах після базового рівня	8 (2.7)	2 (0.7)
Кількість пацієнтів із СГПТ/АЛТ >5 x ВМН під час ≥ 2 послідовних візитах після базового рівня	17 (5.7)	5 (1.7)

У клінічних дослідженнях 107, 108 та 109 деферасіроксом лікувалися 652 пацієнти. З них 237 (36%) пацієнтів мали підвищення рівня креатиніну в сироватці крові >33% щонайменше під час 2 послідовних візитів, 68 (11%) з яких пройшли через зниження дози. У решти пацієнтів рівень креатиніну в сироватці крові повернувся до рівня <33% від вихідного без зниження дози. З 68 пацієнтів, яким було зменшено дозу, 17 (25%) повернулися до норми, у 41 (60%) рівень креатиніну залишався підвищеним на >33% без прогресування, а у решти 10 (15%) він коливався між вихідним рівнем і 33%.

На основі обмежених даних у пацієнтів із серповидноклітинною анемією (N=132) та іншими рідкісними анеміями (N=99) тип і частота небажаних явищ, що спостерігалися, були подібними до тих, що спостерігалися у пацієнтів з β -таласемією. Профіль небажаних явищ у пацієнтів віком до 16 років був подібним до такого у дорослих, незалежно від стану захворювання.

У 49 дорослих пацієнтів з β -таласемією, які отримували лікування понад 1 рік і до 3 років, тип і частота небажаних явищ були подібними до тих, що спостерігалися у пацієнтів, які отримували лікування до 1 року.

Постмаркетингові побічні реакції

Спонтанні повідомлення про побічні реакції, представлені нижче, надаються добровільно, і не завжди можливо достовірно встановити частоту або причинно-наслідковий зв'язок з впливом препарату.



З моменту міжнародної дати народження (2.11.2005) кумулятивна експозиція деферасіроксу, що продається на ринку, становить 123 619 пацієнто-років станом на 31.10.2011.

Розлади нирок та сечовипускання

Повідомлялося про випадки гострої ниркової недостатності (деякі з летальним наслідком) після постмаркетингового застосування деферасіроксу. Також повідомлялося про рідкісні випадки інтерстиціального нефриту, підтверджені біопсією.

У пацієнтів, які отримували деферасірокс, повідомлялося про гостру ниркову недостатність (переважно підвищення рівня креатиніну в сироватці крові ≥ 2 рази вище верхньої межі норми, що зазвичай є оборотним після припинення лікування), гематурію, некроз ниркових канальців, ниркову тубулопатію. Більшість цих пацієнтів були дітьми та підлітками з бета-таласемією та рівнем феритину в сироватці крові $< 1\,500$ мкг/л.

Захворювання шкіри та підшкірної клітковини: синдром Стівенса-Джонсона, васкуліт гіперчутливості, кропив'янка, мультиформна еритема, алопеція, токсичний епідермальний некроліз (ТЕН) та медикаментозна реакція з еозинофілією та системними симптомами (DRESS-синдром).

Порушення імунної системи: реакції гіперчутливості (включаючи анафілаксію та ангіоневротичний набряк).

Шлунково-кишкові розлади: виразка дванадцятипалої кишки, виразка шлунку, шлунково-кишкова кровотеча, шлунково-кишкова перфорація.

Захворювання крові та лімфатичної системи: агранулоцитоз, нейтропенія, тромбоцитопенія та посилення анемії.

Печінка/Жовчні шляхи/Підшлункова залоза: печінкова недостатність.

Повідомлялося про виникнення гіпокальціємії під час терапії деферасіроksom.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при кімнатній температурі від 15 до 30 °C. Березти від вологості.

Зберігати в оригінальній упаковці. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 30 таблеток, вкритих плівковою оболонкою у флаконах.

По 10 таблеток, вкритих плівковою оболонкою у блістері; по 3 блістери у коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Фармасайнс Інк. / Pharmascience Inc.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

6111 Авеню Роялмаунт, 100 Монреаль, Квебек Канада H4P 2T4 /

6111 Avenue Royalmount, 100 Montreal, Quebec Canada H4P 2T4.

Дата останнього перегляду. 04.02.2025

Григоренська А. Іванівна