

Состав и форма выпуска

Таблетки диспергируемые почти белого цвета, круглые, плоскоцилиндрические, со скошенным.

1 таблетка содержит деферазирокс 500 мг.

Вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный безводный - 3.6 мг, кросповидон - 340 мг, лактозы моногидрат (200 оснований) - 290.4 мг, лактозы моногидрат (сухой аэрозоль) - 253.2 мг, магния стеарат, натрия лаурилсульфат - 8.4 мг, повидон К30 - 51.2 мг, целлюлоза микрокристаллическая - 253.2 мг.

Фармакологическое действие

Комплексообразующий препарат. Является тройным лигандом, обладающим высоким сродством к железу (III) и связывающим его в соотношении 2:1.

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

В исследовании обмена железа у взрослых больных β -талассемией с посттрансфузионной перегрузкой железом при применении деферазирокса в суточных дозах 10 мг/кг, 20 мг/кг и 40 мг/кг средняя эффективная экскреция железа составляла в среднем 0.0119 мг Fe/кг, 0.329 мг Fe/кг и 0.445 мг Fe/кг массы тела в сут соответственно.

Применение деферазирокса было изучено у взрослых пациентов и детей в возрасте 2 лет и старше с хронической посттрансфузионной перегрузкой железом. Основные заболевания, требующие регулярных трансфузий, включали β -талассемию, серповидно-клеточную анемию и другие врожденные и приобретенные анемии (миелодиспластические синдромы, врожденная гипопластическая анемия Даймонда-Блэкфена, приобретенная апластическая анемия и другие редкие формы анемий).

Ежедневное применение деферазирокса в дозах 20 мг/кг и 30 мг/кг в течение 1 года у взрослых и детей с β -талассемией на фоне продолжающихся гемотрансфузий приводило к уменьшению запасов общего железа в организме; содержание железа в печени снижалось в среднем соответственно почти на 0.4 мг Fe/г и 0.9 мг Fe/г сухого вещества печени, концентрация ферритина в сыворотке крови уменьшалась в среднем почти на 36 мкг/л и 926 мкг/л соответственно.

При применении препарата в тех же дозах соотношение экскреции железа к поступлению железа в организм составляло 1.02 (что является показателем нормального баланса

железа) и 1.67 (что соответствует повышенному выведению железа из организма). Подобный терапевтический ответ наблюдался при применении деферазирокса у пациентов с перегрузкой железа и при других типах анемий. Применение препарата в суточной дозе 10 мг/кг в течение 1 года позволяло поддерживать в норме содержание железа в печени, концентрацию ферритина в сыворотке крови и способствовало достижению баланса железа (равновесия между поступлением и выведением железа) у пациентов, редко получающих гемотрансфузии или обменные переливания крови. Поскольку уровень ферритина в сыворотке крови, определяемый ежемесячно, отражал изменения содержания железа в печени, динамика концентрации ферритина в сыворотке крови может являться критерием для оценки эффективности терапии.

При применении деферазирокса в дозе 20-30 мг/кг/сут в течение 1 года у пациентов в возрасте ≥ 2 -х лет с β -талассемией и хронической посттрансфузионной перегрузкой железом и исходным содержанием железа в печени ≥ 7 мг Fe/г сухого вещества печени снижение содержания железа в печени составляло 5.3 ± 8.0 мг Fe/г сухого вещества печени и было сходным с таковым для дефероксамина (4.3 ± 5.8). Снижение содержания железа в печени до значения 7 мг Fe/г сухого вещества печени отмечалось у 58.6% пациентов, получавших Эксиджад (с исходным содержанием железа в печени ≥ 7 мг Fe/г сухого вещества печени).

При применении деферазирокса в дозе 20-30 мг/кг/сут у больных с β -талассемией и хронической посттрансфузионной перегрузкой железом с исходным содержанием железа в печени ≥ 7 мг сухого вещества печени, которые не могли получать лечение дефероксамином, снижение содержания железа в печени составляло 5.5 ± 7.4 мг Fe/г сухого вещества печени. Снижение содержания железа в печени до значения ≤ 7 мг Fe/г сухого вещества печени отмечалось у 58.5% пациентов, получавших Эксиджад (с исходным содержанием железа в печени ≥ 7 мг Fe/г сухого вещества печени).

Влияние препарата на содержание ферритина в сыворотке крови и соотношение экскреции железа к поступлению его в организм было дозозависимым в диапазоне доз 5-30 мг/кг/сут.

У пациентов с серповидно-клеточной анемией и хронической посттрансфузионной перегрузкой железом среднее снижение содержания железа в печени составляло 1.3 и 0.7 мг Fe/г сухого вещества печени для Эксиджада и дефероксамина соответственно.

При применении деферазирокса в дозе от 30 до 40 мг/кг/сут в течение 1 года у пациентов с β -талассемией, имеющих хроническую посттрансфузионную перегрузку железом с поражением миокарда (фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) $\geq 56\%$, время поперечной релаксации ($T2^*$), определяемое при проведении магнитно-резонансной томографии миокарда оставляло 5-20 мс) отмечалось улучшение функции миокарда (повышение $T2^*$ на 16% от исходного).

Применение деферазирокса в дозе от 20 до 40 мг/кг/сут в течение 1 года у пациентов с β -талассемией, имеющих посттрансфузионную перегрузку железом без поражения миокарда (ФВЛЖ $\geq 56\%$, $T2^* \geq 20$ мс) способствовало сохранению нормальной функции миокарда ($T2^*$ 32.0-32.5 мс).

У пациентов с перегрузкой железом и поражением миокарда ($T2^* < 20$ мс) лечение Эксиджадом привело к уменьшению содержания железа в миокарде и прогрессивному

улучшению значений T2* на протяжении 3 лет наблюдения. У пациентов с перегрузкой железом без поражения миокарда прием Эксиджада предотвращал накопление железа в сердце (значение T2* сохранялось на уровне более 20 мс) в течение более года наблюдения, несмотря на продолжающуюся трансфузионную терапию.

У пациентов с талассемией и хронической нетрансфузионной перегрузкой железом терапия препаратом Эксиджад в дозе 10 мг/кг массы тела в течение 1 года ведет к снижению содержания железа в печени от исходного, в среднем, на 3.80 мг Fe/g сухого вещества печени, в то время как у пациентов, получающих плацебо, содержание железа в печени увеличивается на 0.38 мг Fe/g сухого вещества печени. В дополнение, терапия препаратом Эксиджад в дозе 10 мг/кг массы тела в течение 1 года ведет к снижению уровня ферритина сыворотки на 222 мкг/л от исходных значений, а у пациентов, получающих плацебо, концентрация ферритина сыворотки крови увеличивается на 114.5 мкг/л.

Фармакокинетика

Всасывание

Деферазирокс хорошо абсорбируется после приема внутрь, среднее T_{max} в плазме крови составляет около 1.5-4 ч. Абсолютная биодоступность (по AUC) деферазирока при приеме внутрь составляет около 70% по сравнению с в/в введением. AUC увеличивалась приблизительно в 2 раза при приеме во время завтрака с высоким содержанием жира (содержание жира обуславливает >50% энергетической ценности) и почти на 50% при приеме во время стандартного завтрака. Биодоступность (по AUC) деферазирока умеренно (приблизительно 13-25%) повышалась при приеме за 30 мин до приема пищи с нормальным или высоким содержанием жиров.

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

В равновесном состоянии C_{max} и AUC_{0-24 ч} деферазирока повышаются почти линейно с дозой. Деферазирокс накапливается в организме, фактор кумуляции - 1.3-2.3.

Распределение

Деферазирокс в высокой степени связывается с белками плазмы крови (99%), почти исключительно с альбумином; имеет небольшой кажущийся V_d - приблизительно 14 л у взрослых.

Метаболизм

Главным путем метаболизма деферазирока является глюкуронизация с последующей экскрецией с желчью. Деферазирокс подвергается энтерогепатической рециркуляции. Происходит деконъюгация глюкуронатов в кишечнике и последующая их реабсорбция. У здоровых пациентов, получавших колестирамин после однократного приема деферазирока, AUC деферазирока снижалась на 45%. Деферазирокс подвергается глюкуронизации главным образом с помощью UGT1A1 (уридиндифосфатглюкуронилтрансферазы /УГТ/ семейства 1, полипептид A1) и в меньшей

степени - UGT1A3 (УГТ семейства 1, полипептид A3).

Окислительный метаболизм деферазирокса, опосредуемый CYP450, выражен в небольшой степени (около 8%).

In vitro не наблюдалось ингибирования метаболизма деферазирокса гидроксикарбамидом.

Выведение

Деферазирокс и его метаболиты выводятся преимущественно с калом (84% дозы). Почечная экскреция деферазирокса и его метаболитов минимальна (8% дозы). Средний T_{1/2} варьирует от 8 до 16 ч.

Фармакокинетика в особых клинических случаях.

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

Фармакокинетика деферазирокса у пациентов пожилого возраста (старше 65 лет) не изучена.

У пациентов с нарушениями функции печени или почек фармакокинетика деферазирокса не изучена. Среднее AUC деферазирокса у пациентов с нарушениями функции печени класса A и B по шкале Чайлд-Пью было выше, чем у пациентов с нормальной функцией печени на 16% и 76%, соответственно. Среднее C_{max} у пациентов с нарушениями функции печени легкой и средней степени тяжести превышало на 22% значение данного показателя у пациентов с нормальной функцией печени.

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

Показания препарата Эксиджад

- хроническая посттрансфузионная перегрузка железом у взрослых и детей в возрасте 2 лет и старше;
- хроническая нетрансфузионная перегрузка железом у пациентов с талассемией в возрасте 10 лет и старше.

Режим дозирования

Хроническая посттрансфузионная перегрузка железом

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

Дозы (в мг/кг) следует рассчитывать и округлять максимально близко к дозе целой таблетки (125 мг, 250 мг, 500 мг).

Препарат Эксиджад следует принимать внутрь 1 раз/сут натощак, по крайней мере, за 30 мин до еды, предпочтительно в одно и то же время дня ежедневно.

Начальная доза

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

Для пациентов, получающих трансфузии эритроцитарной массы более 14 мл/кг/месяц (приблизительно более 4 переливаний крови в месяц для взрослых) с целью уменьшения количества железа в организме, может быть рассмотрено применение начальной суточной дозы 30 мг/кг.

У пациентов, получающих менее 7 мл/кг/месяц эритроцитарной массы (приблизительно более 2 переливаний крови в месяц для взрослых), с целью поддержания нормального уровня железа в организме может быть рассмотрено применение начальной суточной дозы 10 мг/кг.

У пациентов с хорошим клиническим эффектом на фоне лечения дефероксамином, начальная доза Эксиджада должна составлять половину от ранее применяемой дозы дефероксамина (например, у пациента, получавшего 40 мг/кг/сут дефероксамина в течение 5 дней в неделю или эквивалентное количество, терапию препаратом Эксиджад можно начинать с дозы 20 мг/кг/сут).

Поддерживающая доза

Рекомендуется ежемесячно контролировать концентрацию ферритина в сыворотке и при необходимости проводить коррекцию дозы препарата Эксиджад каждые 3-6 месяцев, основываясь на изменениях уровня ферритина в сыворотке крови. Коррекцию дозы следует проводить \\\\"шагами\\\\"; \\\\"шаг\\\\" составляет 5-10 мг/кг. Направление коррекции дозы определяется индивидуальной эффективностью лечения и терапевтическими задачами (поддержание или уменьшение содержания железа).

При неэффективности препарата в дозе 30 мг/кг (концентрация ферритина сыворотки сохраняется на уровне ≥ 2500 мкг/л), дозу следует увеличить до 40 мг/кг. Не рекомендуется применение дозы более 40 мг/кг, поскольку опыт применения препарата в более высоких дозах ограничен.

Пациентам при достижении целевой концентрации ферритина сыворотки (обычно от 500 мкг/л до 1000 мкг/л) необходимо предусмотреть постепенное (с \\\\"шагом\\\\" 5-10 мг/кг) снижение дозы препарата для того, чтобы обеспечить поддержание концентрации ферритина в сыворотке крови в этом целевом диапазоне.

Если концентрация ферритина в сыворотке существенно ниже 500 мкг/л, следует рассмотреть вопрос о прерывании лечения препаратом Эксиджад.

У пациентов с незначительной степенью перегрузки железом или с незначительно

повышенной концентрацией ферритина сыворотки крови, риск токсического действия препарата Эксиджад, также как и других хелаторов железа, может возрастать при применении необоснованно высокой дозы препарата.

Хроническая нетрансфузионная перегрузка железом

Хелаторная терапия препаратом Эксиджад у данной категории пациентов возможна только при доказанной перегрузке железом (содержание железа в печени > 5 мг Fe/г сухого вещества печени или при концентрации ферритина в сыворотке крови > 800 мкг/л). Если у пациентов не оценивалось содержание железа в печени, то хелаторную терапию необходимо проводить с осторожностью для минимизации риска избыточной хелации.

Начальная доза

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

Подбор дозы

Рекомендуется ежемесячно контролировать концентрацию ферритина в сыворотке крови. Каждые 3-6 месяцев возможно пошаговое увеличение дозы препарата на 5-10 мг/кг. Коррекция дозы возможна при сохранении содержания железа в печени на уровне ≥ 7 мг Fe/г сухого вещества печени или сохраняющемся (без тенденции к снижению) уровне ферритина сыворотки > 2000 мкг/л и при хорошей переносимости терапии. Применение препарата Эксиджад у пациентов с талассемией в дозе более 20 мг/кг массы тела не рекомендовано (из-за недостатка данных по эффективности и безопасности применения в данной дозе).

Если оценка содержания железа в печени не проводится и концентрация ферритина сыворотки крови ≤ 2000 мкг/л, то доза препарата Эксиджад не должна превышать 10 мг/кг массы тела.

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

Терапия препаратом Эксиджад должна быть окончена при достижении содержания железа в печени 3 мг Fe/г сухого вещества печени или концентрации ферритина < 300 мкг/л. В дальнейшем возможно возобновление терапии при наличии терапевтической необходимости.

Для пациентов пожилого возраста (старше 65 лет) не требуется коррекции режима дозирования. Поскольку в клинических исследованиях у пациентов пожилого возраста отмечалось повышение частоты нежелательных явлений по сравнению с пациентами в возрасте менее 65 лет, у данной категории больных следует проводить тщательный мониторинг нежелательных явлений и при необходимости снижать дозу препарата.

Для детей и подростков в возрасте от 2 до 17 лет коррекции режима дозирования не требуется. При расчете дозы для этой категории пациентов следует учитывать изменение массы тела с течением времени.

Пациентам с нарушениями функции почек при КК более 60 мл/мин препарат Эксиджад следует назначать с осторожностью, особенно при наличии дополнительных факторов риска, таких как одновременное применение препаратов, способных вызывать нарушения функции почек, дегидратация или тяжелые инфекции. Лечение Эксиджадом следует проводить с осторожностью у пациентов с уровнем креатинина в сыворотке крови выше возрастной нормы. Не требуется коррекции начальной дозы для пациентов с нарушениями функции почек. Уровень креатинина в сыворотке крови следует контролировать 1 раз в месяц; при необходимости суточную дозу следует уменьшать на 10 мг/кг.

Применение препарата Эксиджад у пациентов с нарушениями функции печени не изучалось; у пациентов с нарушениями функции печени средней степени (класс В по шкале Чайлд-Пью) начальная доза должна быть уменьшена приблизительно на 50%. Препарат не следует применять у пациентов с нарушениями функции печени тяжелой степени (класс С по шкале Чайлд-Пью).

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

Правила применения препарата

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

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

Таблетки диспергируемые не рекомендуется разводить в газированных напитках или молоке.

Таблетки диспергируемые нельзя жевать или проглатывать целиком.

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

Побочное действие

У пациентов с хронической посттрансфузионной перегрузкой железом наиболее частые нежелательные реакции, о которых сообщалось при длительной терапии Эксиджадом у взрослых и детей, включали нарушения со стороны пищеварительной системы (26% пациентов) - тошнота, рвота, диарея, боли в животе, и дерматологические нарушения (7%) - кожная сыпь. Эти реакции являются дозозависимыми, основном слабо или умеренно выраженными, имеют транзиторный характер и в большинстве случаев исчезают даже при продолжении лечения. Легкое непрогрессирующее повышение содержания креатинина в

сыворотке, в основном в пределах границ нормы, наблюдалось почти у 34% пациентов. Данное нежелательное явление зависит от дозы препарата, часто разрешается спонтанно и иногда может уменьшаться при снижении дозы.

У пациентов с хронической посттрансфузионной перегрузкой железом в 2% случаев отмечалось повышение активности печеночных трансаминаз, не зависящее от дозы препарата. У большинства пациентов повышение активности трансаминаз наблюдалось до приема Эксиджада. Иногда (0.3%) наблюдалось повышение активности печеночных трансаминаз более чем в 10 раз выше ВГН, позволяющее предположить развитие гепатита.

В клиническом исследовании у пациентов с талассемией и перегрузкой железом, в котором пациенты получали препарат Эксиджад в дозе 10 мг/кг массы тела, наиболее частыми побочными реакциями были диарея (9.1%), сыпь (9.1%), тошнота (7.3%). Повышение уровня креатинина в сыворотке крови и снижение КК отмечалось в 5.5% и 1.8% соответственно. Повышение активности **"печеночных**" трансаминаз более чем в 2 раза по сравнению с исходными показателями и более чем в 5 раз выше нормы отмечалось у 1.8% пациентов.

Также как и при лечении другими хелаторами железа, у пациентов, получавших Эксиджад, отмечалась высокая частота потери слуха и помутнения хрусталика глаза (ранняя катаракта).

Определение частоты побочных реакций: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), очень редко ($< 1/10\ 000$); частота неизвестна: отдельные сообщения о следующих нежелательных явлениях (установить связь между применением препарата и развитием данных НЯ не всегда возможно).

Со стороны иммунной системы: частота неизвестна - реакции гиперчувствительности (включая анафилактические реакции и ангионевротический отек). В большинстве случаев реакции гиперчувствительности наблюдались в первые месяцы лечения препаратом.

Нарушения психики: нечасто - тревога, нарушения сна.

Со стороны нервной системы: часто - головная боль; нечасто - головокружение.

Со стороны органа зрения: нечасто - ранняя катаракта, макулопатия, редко - неврит зрительного нерва.

Со стороны органа слуха: нечасто - потеря слуха.

Со стороны системы органов дыхания: нечасто - боли в гортани и глотке.

Со стороны пищеварительной системы: часто - диарея, запор, рвота, тошнота, боли в животе, вздутие живота, диспепсия, повышение активности печеночных трансаминаз; нечасто - желудочно-кишечные кровотечения, язвы желудка (в т.ч. множественные) и двенадцатиперстной кишки, гастрит, гепатит, желчнокаменная болезнь; редко - эзофагит.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: нечасто - гепатит, холелитиаз; частота неизвестна - печеночная недостаточность.

Дерматологические реакции: часто - сыпь, зуд; нечасто - нарушение пигментации, частота неизвестна - синдром Стивенса-Джонсона, лейкоцитокластический васкулит, крапивница,

алопеция.

Со стороны мочевыделительной системы: частота неизвестна - острая почечная недостаточность (в большинстве случаев наблюдалось повышение уровня креатинина сыворотки крови $\geq$ в 2 раза выше ВГН; после прекращения терапии препаратом обычно отмечалась нормализация уровня креатинина), тубулоинтерстициальный нефрит.

Лабораторные показатели: очень часто - повышение концентрации креатинина в сыворотке; часто - протеинурия; нечасто - тубулопатия (синдром Фанкони), глюкозурия.

Прочие: нечасто - повышение температуры тела, отеки, чувство усталости.

При применении Эксиджада отмечались случаи развития цитопении, включая нейтропению, тромбоцитопению и ухудшение течения анемии. В большинстве случаев цитопения наблюдалась у пациентов с исходными нарушениями костномозгового кроветворения. Причинно-следственная связь между данными нежелательными явлениями и применением препарата не выявлена.

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

Имеются редкие сообщения о развитии желудочно-кишечных кровотечений с летальным исходом на фоне терапии препаратом Эксиджад у пожилых пациентов, с прогрессирующими гемобластомами и/или при снижении количества тромбоцитов.

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

Противопоказания к применению

- КК < 60 мл/мин или концентрация креатинина в сыворотке крови в 2 и более раза выше верхней границы возрастной нормы;
- пациенты с миелодиспластическим синдромом высокого риска или другими гемобластомами и негематологическими злокачественными новообразованиями, у которых хелаторная терапия будет малоэффективна вследствие быстрого прогрессирования заболевания;
- нарушения функции печени тяжелой степени (класс С по шкале Чайлд-Пью);
- беременность;
- период лактации (грудного вскармливания);
- редкие наследственные нарушения, связанные с непереносимостью галактозы, тяжелым дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

С осторожностью применять у пожилых пациентов в возрасте >65 лет; у больных с концентрацией креатинина в сыворотке крови выше возрастной нормы или с КК более 60 мл/мин, особенно при наличии дополнительных факторов риска, таких как одновременное

применение препаратов, способных вызывать нарушения почечной функции, дегидратация или тяжелые инфекции; пациентам с нарушениями функции печени (применение препарата Эксиджад у больных с нарушениями функции печени не изучалось), при применении вместе с антикоагулянтами и лекарственными средствами, обладающими ulcerогенным действием (НПВП, глюкокортикостероидами, бисфосфонатами для приема внутрь) или при снижении количества тромбоцитов $<50 \times 10^9/\text{л}$.

Лечение препаратом Эксиджад проводилось только у пациентов с уровнем креатинина в сыворотке в пределах границ возрастной нормы и со значением активности печеночных трансаминаз, превышающем ВГН не более чем в 5 раз).

При применении препарата у взрослых пациентов и детей возможно развитие таких серьезных осложнений со стороны пищеварительной системы, как желудочно-кишечные кровотечения, язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки, в связи с чем у врачей и больных должна быть особая настороженность в отношении симптомов язвенного поражения желудка или двенадцатиперстной кишки, а также признаков кровотечения из ЖКТ.

В состав препарата входит лактоза (1.1 мг лактозы на каждый мг деферазирокса).

Препарат Эксиджад нельзя применять у пациентов с редкими наследственными нарушениями, связанными с непереносимостью галактозы, тяжелым дефицитом лактазы или глюкозо-галактазной мальабсорбцией.

В случае развития тяжелых реакций гиперчувствительности к Эксиджаду препарат следует немедленно отменить и начать соответствующую терапию.

Применение при беременности и кормлении грудью

Клинических данных по применению деферазирокса во время беременности нет. В экспериментальных исследованиях показана некоторая репродуктивная токсичность препарата в дозах, токсичных для материнского организма.

Потенциальный риск для человека неизвестен.

Не рекомендуют применять Эксиджад у беременных женщин, за исключением случаев, когда ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода.

В экспериментальных исследованиях было установлено, что деферазирокс быстро и в значительном количестве поступает в материнское молоко.

Влияния препарата на потомство не отмечалось. Неизвестно, выделяется ли деферазирокс с грудным молоком у человека.

Женщинам, получающим лечение Эксиджадом, не рекомендуется продолжать кормление грудью.

Применение при нарушениях функции печени

Применение Эксиджада у пациентов с нарушениями функции печени не изучалось; у этой категории больных препарат следует применять с осторожностью. Не требуется коррекции начальной дозы для пациентов с нарушениями функции печени. Контроль функции печени следует проводить 1 раз в месяц.

Применение при нарушениях функции почек

Применение Эксиджада у пациентов с нарушениями функции почек не изучалось. Лечение Эксиджадом следует проводить с осторожностью у пациентов с уровнем креатинина в сыворотке крови выше возрастной нормы. Не требуется коррекции начальной дозы для пациентов с нарушениями функции почек. Уровень креатинина в сыворотке крови следует контролировать 1 раз в месяц; при необходимости суточную дозу следует уменьшать на 10 мг/кг.

Применение у детей

Опыт применения Эксиджада у детей младше 2 лет отсутствует.

Для детей и подростков в возрасте от 2 до 17 лет коррекции режима дозирования не требуется. При расчете дозы для этой категории пациентов следует учитывать изменение массы тела с течением времени.

Применение Эксиджада не сопровождается задержкой роста у детей. Однако в качестве меры предосторожности при применении препарата следует регулярно (каждые 12 мес) контролировать массу тела и рост ребенка.

Применение у пожилых пациентов

Для пациентов пожилого возраста (старше 65 лет) не требуется коррекции режима дозирования.

Особые указания

Терапию препаратом Эксиджад должны начинать и проводить врачи, имеющие опыт лечения хронической посттрансфузионной перегрузки железом, только после оценки возможного риска и пользы от хелаторной терапии для пациента.

При применении неадекватно высокой дозы препарата Эксиджад пациентам с низкой степенью перегрузки железом или при незначительном повышении концентрации ферритина в сыворотке крови токсическое действие препарата может возрасти.

Рекомендуется ежемесячно определять концентрацию ферритина в сыворотке крови для оценки эффективности терапии. Если концентрация ферритина в сыворотке крови устойчиво снижается до уровня менее 500 мкг/л (при перегрузке железом, обусловленной гемотрансфузиями) или менее 300 мкг/л (при таласемии), то следует прекратить терапию препаратом Эксиджад.

В клинических исследованиях примерно у 36%, получавших лечение Эксиджадом, отмечалось непрогрессирующее повышение содержания креатинина в сыворотке крови, обычно в пределах границ нормы.

Примерно у одной трети пациентов концентрация креатинина оставалась повышенной, несмотря на уменьшение дозы или прекращение приема препарата. При постмаркетинговом применении препарата Эксиджад отмечены случаи развития острой почечной недостаточности.

У взрослых пациентов суточную дозу препарата Эксиджад можно уменьшить на 10 мг/кг, если на протяжении двух визитов подряд непрогрессирующее повышение уровня креатинина в сыворотке крови составляло более 33% по сравнению со средними показателями до лечения, или расчетный клиренс креатинина становился меньше нижней границы нормы (менее 90 мл/мин), и не могло быть связано с другими причинами. У детей доза препарата может быть уменьшена на 10 мг/кг, если расчетный клиренс креатинина становился меньше нижней границы нормы (менее 90 мл/мин) на или протяжении двух визитов подряд уровень креатинина в плазме превышает верхнюю границу возрастной нормы. Если происходит повышение концентрации креатинина в сыворотке крови более чем на 33% по сравнению со средними показателями до лечения и/или расчетный клиренс креатинина в сыворотке крови меньше нижней границы нормы, терапию препаратом Эксиджад следует прервать. Решение о возобновлении лечения препаратом Эксиджад принимают исходя из конкретной клинической ситуации.

Учитывая повышенный риск развития осложнений, при применении препарата Эксиджад у пациентов с нарушениями функции почек или получающих препараты, оказывающие отрицательное влияние на функцию почек, рекомендуется определять уровень креатинина в сыворотке крови и/или КК еженедельно в течение первого месяца терапии, а затем ежемесячно.

Рекомендуется дважды определить концентрацию креатинина в сыворотке крови перед началом терапии. Далее рекомендуется определять концентрацию креатинина в плазме крови, клиренс креатинина (расчитывается по формуле Кокрофта-Голта или по формуле MDRD у взрослых и по формуле Schwartz у детей) и/или содержание цистатина С в плазме крови еженедельно после начала терапии или изменения дозы препарата Эксиджад. И затем ежемесячно.

При применении Эксиджада следует ежемесячно контролировать уровень протеинурии.

В некоторых случаях следует также регулярно контролировать дополнительные показатели канальцевой функции почек (такие, как глюкозурия у пациентов, не страдающих сахарным диабетом и низкими концентрациями калия, фосфатов, магния или мочевой кислоты, фосфатурия, аминоацидурия). При выявлении отклонений указанных показателей канальцевой функции почек от нормальных значений следует уменьшить дозу или временно отменить препарат Эксиджад.

Рекомендуется проводить ежемесячный контроль функции печени (активность печеночных трансаминаз, концентрация билирубина, активность щелочной фосфатазы). При прогрессировании повышения активности печеночных трансаминаз, не связанным с какими-

либо другими причинами, терапию препаратом Эксиджад следует прервать. Сразу после определения причины биохимических изменений или после нормализации показателей можно рассмотреть вопрос об осторожном возобновлении терапии препаратом Эксиджад в более низкой дозе с последующим постепенным ее повышением.

При постмаркетинговом применении препарата Эксиджад отмечались случаи печеночной недостаточности (в том числе с летальным исходом). Хотя в большинстве случаев печеночная недостаточность развивалась у пациентов с сопутствующими заболеваниями (включая цирроз печени), роль препарата Эксиджад в качестве дополнительного или потенцирующего фактора не может быть исключена. Не рекомендуется применять препарат у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по классификации Чайлд-Пью). При применении препарата Эксиджад у пациентов могут возникать кожные высыпания.

Поскольку у пациентов часто отмечается спонтанное исчезновение кожной сыпи, при развитии кожной сыпи легкой и умеренной степени тяжести лечение препаратом Эксиджад можно продолжать без коррекции дозы. При развитии более выраженной сыпи необходимо временно прекратить лечение препаратом. После исчезновения сыпи препарат Эксиджад можно назначить повторно, в более низкой дозе с последующим ее повышением. В тяжелых случаях возобновление терапии препаратом можно проводить в комбинации с кратковременным применением ГКС.

При развитии диареи и/или рвоты на фоне терапии препаратом Эксиджад следует обеспечить адекватную гидратацию пациентов.

Существуют данные о развитии синдрома Стивенса-Джонсона во время применения препарата Эксиджад. При подозрении на развитие указанного состояния, прием препарата следует прекратить.

Поскольку на фоне лечения препаратом Эксиджад отмечалось ухудшение слуха и зрения (помутнение хрусталика), рекомендуется определять остроту слуха и проводить офтальмологическое обследование (включая офтальмоскопию глазного дна) перед началом применения препарата Эксиджад и в ходе дальнейшей терапии препаратом, с регулярными интервалами в 12 мес. В случае развития нарушений слуха или зрения следует рассмотреть вопрос об уменьшении дозы или прекращении лечения препаратом.

При применении препарата следует регулярно проводить определение гематологических показателей. В случае развития цитопении неясной этиологии на фоне применения препарата Эксиджад лечение следует временно приостановить. После нормализации гематологических показателей терапию препаратом Эксиджад можно возобновить.

При применении препарата Эксиджад у детей с пострасфузионной перегрузкой железом в течение 5-ти лет не сопровождается задержкой роста. В качестве меры предосторожности следует ежегодно контролировать рост, вес, и степень полового созревания. Тяжелая перегрузка железом может приводить к дисфункции сердца. Следует регулярно оценивать функцию сердца у пациентов, длительно получающих терапию препаратом Эксиджад по поводу тяжелой перегрузки железом.

Препарат Эксиджад нельзя применять в комбинации с другими лекарственными

средствами, образующими комплексы с ионами железа, поскольку безопасность применения такой комбинированной терапии не установлена.

Использование в педиатрии

Опыт применения Эксиджада у детей младше 2 лет отсутствует.

Применение Эксиджада в течение 5 лет не сопровождается задержкой роста у детей. Однако в качестве меры предосторожности при применении препарата следует регулярно (каждые 12 мес) контролировать массу тела и рост ребенка.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Влияние Эксиджада на способность к управлению автотранспортом и работе с механизмами не установлено. При применении Эксиджада могут возникать побочные эффекты, отрицательно влияющие на способность управлять транспортом и работать с механизмами.

Передозировка

Симптомы: при передозировке Эксиджада отмечалось развитие субклинического гепатита. При прекращении терапии препаратом проявления гепатита купировались без развития осложнений в отдаленном периоде. При однократном приеме препа