Эксиджад

Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Деферазирокс

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] Википедия[МНН]
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Таблетки диспергируемые почти белого цвета, круглые, плоскоцилиндрические, со скошенным краем и оттиском "J 125/NVR".

	1 таб.
деферазирокс	125 мг

Вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный безводный - 900 мкг, кросповидон - 85 мг, лактозы моногидрат (200 оснований) - 72.6 мг, лактозы моногидрат (сухой аэрозоль) - 63.3 мг, магния стеарат, натрия лаурилсульфат - 2.1 мг, повидон К30 - 12.8 мг, целлюлоза микрокристаллическая - 63.3 мг.

7 шт. - блистеры (4) - пачки картонные.
7 шт. - блистеры (12) - пачки картонные.

Таблетки диспергируемые почти белого цвета, круглые, плоскоцилиндрические, со скошенным краем и оттиском "J 250/NVR".

	1 таб.
деферазирокс	250 мг

Вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный безводный - 1.8 мг, кросповидон - 170 мг, лактозы моногидрат (200 оснований) - 145.2 мг, лактозы моногидрат (сухой аэрозоль) - 126.6 мг, магния стеарат, натрия лаурилсульфат - 4.2 мг, повидон К30 - 25.6 мг, целлюлоза микрокристаллическая - 126.6 мг.

7 шт. - блистеры (4) - пачки картонные.
7 шт. - блистеры (12) - пачки картонные.

Таблетки диспергируемые почти белого цвета, круглые, плоскоцилиндрические, со скошенным краем и оттиском "J 500/NVR".

	1 таб.
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.

7 шт. - блистеры (4) - пачки картонные.
7 шт. - блистеры (12) - пачки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

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) ≥ 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 ≥ 56%, T2*≥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/г сухого вещества печени, в то время как у пациентов, получающих плацебо, содержание железа в печени увеличивается на 0.38 мг Fe/г 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) деферазирокса 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) деферазирокса умеренно (приблизительно 13-25%) повышалась при приеме за 30 мин до приема пищи с нормальным или высоким содержанием жиров.

Общая экспозиция (AUC) деферазирокса 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 $AUC_{0\text{-}24\ ч}$ деферазирокса 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 деферазирокса 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 деферазирокса, AUC деферазирокса снижалась на 45%. Деферазирокс подвергается глюкуронизации главным образом с помощью UGT1A1 (уридиндифосфатглюкуронилтрансферазы /УГТ/ семейства 1, полипептид А1) и в меньшей степени - UGT1A3 (УГТ семейства 1, полипептид А3).

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 пли почек фармакокинетика деферазирокса не изучена. Среднее AUC деферазирокса у пациентов с нарушениями функции печени класса А и В 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 к применению:

— 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.

Противопоказания:

— 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 гемобластозами 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 препарат у пациентов с нарушением функции почек или печени (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).

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

Способ применения и дозы:

Хроническая посттрансфузионная перегрузка железом

Терапию Эксиджадом 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).

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 Эксиджада 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 больного, получавшего 40 мг/кг/сут дефероксамина в течение 5 дней в неделю или эквивалентное количество, терапию Эксиджадом можно начинать с дозы 20 мг/кг/сут).

Поддерживающая доза

Рекомендуется ежемесячно контролировать концентрацию ферритина в сыворотке и при необходимости проводить коррекцию дозы Эксиджада 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 Эксиджадом.

У пациентов с незначительной степенью перегрузки железом или с незначительно повышенной концентрацией ферритина сыворотки крови, риск токсического действия Эксиджада, также как и других хелаторов железа, может возрастать при назначении необоснованно высокой дозы препарата.

Хроническая нетрансфузионная перегрузка железом

Хелаторная терапия препаратом Эксиджад у данной категории больных 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.

П**ациентам с нарушениями функции почек** при **КК более 60 мл/мин** 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 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 перед началом лечения, каждые 2 недели во время первого месяца лечения и далее ежемесячно.

Правила применения препарата

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 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 трасаминаз 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 (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100), очень редко (<1/10 000).

Со стороны нервной системы: часто - головная боль; нечасто - головокружение, тревога, нарушения сна.

Со стороны органа зрения: нечасто - ранняя катаракта, макулопатия.

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.

Дерматологические реакции: часто - сыпь, зуд; нечасто - нарушение пигментации.

Со стороны мочевыделительной системы: очень часто - повышение концентрации креатинина в сыворотке; часто - протеинурия; нечасто - тубулопатия (синдром Фанкони), глюкозурия.

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

На фоне терапии Эксиджадом в клинической практике отмечались следующие нежелательные явления вне зависимости от наличия причинно-следственной связи с применением препарата:

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

Со стороны гепатобилиарной системы: печеночная недостаточность.

Дерматологические реакции: лейкоцитокластический васкулит, крапивница, алопеция.

Аллергические и иммунопатологические реакции: в большинстве в первые месяцы лечения препаратом наблюдались реакции гиперчувствительности (включая анафилактические реакции и ангионевротический отек).

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

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 препарата в дозе 80 мг/кг пациентами с β-талассемией с перегрузкой железом отмечались слабовыраженная тошнота и диарея. Здоровые лица хорошо переносили однократный прием дозы до 40 мг/кг. При острой передозировке возможны тошнота, рвота, головная боль, диарея.

Лечение: индуцирование рвоты или промывание желудка; симптоматическая терапия.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Препарат противопоказан при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Специальных исследований по применению препарата Эксиджад вместе с алюминийсодержащими антацидными препаратами не проводилось. Хотя деферазирокс обладает более низким сродством к алюминию, чем к железу, Эксиджад не следует применять одновременно с алюминийсодержащими антацидными препаратами.

Эффективность и безопасность применения препарата Эксиджад вместе с другими хелаторами железа не изучались.

У здоровых добровольцев при применении деферазирокса одновременно с мидазоламом, субстратом изофермента CYP3A4, отмечалось снижение системной биодоступности последнего на 17%. Поскольку у пациентов с хронической перегрузкой железом снижение системной биодоступности лекарственных средств, являющихся субстратами изофермента CYP3A4, может быть более выраженным, следует с осторожностью назначать Эксиджад вместе с препаратами метаболизирующимися при участии изофермента CYP3A4 (например, циклоспорином, симвастатином, гормональными контрацептивами).

У здоровых добровольцев при применении деферазирокса одновременно с активными индукторами УГТ, рифампицином (повторный прием по 600 мг/сут) отмечалось снижение системной биодоступности последнего на 44%. Поэтому сопутствующая терапия мощными индукторами УГТ (например, рифампицином, фенитоином, фенобарбиталом, ритонавиром) может привести к снижению эффективности препарата Эксиджад. Таким образом, необходимо предусмотреть увеличение дозы препарата Эксиджад при его одновременном применении с активными индукторами УГТ, основываясь на клиническом ответе на терапию. У здоровых добровольцев при одновременном применении препарата Эксиджад (повторный прием в дозе 30 мг/кг/сут) с субстратом изофермента CYP2C8 репаглинидом (однократный прием по 0.5 мг) отмечалось повышение AUC и C_{max} последнего на 131% и 62% соответственно. Необходим тщательный контроль концентрации глюкозы крови при одновременной терапии репаглинидом.

Не следует исключать взаимодействие между препаратом Эксиджад и другим субстратом изофермента CYP2C8 - паклитакселом.

У здоровых добровольцев при одновременном применении препарата Эксиджад (повторный прием в дозе 30 мг/кг/сут) с субстратом изофермента CYP1A2 теофиллином (однократный прием по 120 мг), отмечалось повышение AUC последнего на 84%. При однократном назначении C_{max} теофиллина не менялась, однако при длительном применении возможно увеличение данного показателя. Необходим тщательный контроль концентрации теофиллина в крови с возможным снижением дозы при одновременной терапии с препаратом Эксиджад. Не следует исключать взаимодействие между препаратом Эксиджад и другим субстратом изофермента CYP1A2.

У здоровых добровольцев не наблюдалось взаимодействия между препаратом Эксиджад и дигоксином.

Специальных исследований по одновременному применению препарата Эксиджад и аскорбиновой кислоты не проводилось. Применение аскорбиновой кислоты в дозах до 200 мг/сут вместе с препаратом Эксиджад не сопровождалось нежелательными последствиями.

При приеме препарата во время еды биодоступность деферазирокса повышается в различной степени.

Поскольку при применении деферазирокса вместе с антикоагулянтами и средствами, обладающими ульцерогенным действием (НПВС, ГКС, бисфосфонатами для приема внутрь) возможно повышение риска развития серьезных нежелательных явлений со стороны ЖКТ (кровотечений, язвенных поражений), необходимо с осторожностью назначать Эксиджад пациентам, получающим вышеуказанные препараты.

Особые указания и меры предосторожности:

Терапию Эксиджадом должны начинать и проводить врачи, имеющие опыт лечения хронической

посттрансфузионной перегрузки железом.

Рекомендуется определять уровень креатинина в сыворотке крови и/или КК дважды до начала лечения и контролировать этот показатель ежемесячно в ходе терапии.

У некоторых пациентов, получавших лечение Эксиджадом, отмечалось непрогрессирующее повышение содержания креатинина в сыворотке крови, обычно в пределах границ нормы.

У взрослых пациентов суточную дозу Эксиджада 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, и не могло быть связано с другими причинами. У детей доза препарата может быть уменьшена на 10 мг/кг, если на протяжении двух визитов подряд уровень креатинина в плазме превышает верхнюю границу возрастной нормы. Если происходит прогрессивное увеличение уровня креатинина в сыворотке с превышением ВГН, терапию Эксиджадом следует прервать. Решение о возобновлении лечения Эксиджадом принимают исходя из конкретной клинической ситуации.

Учитывая повышенный риск развития осложнений, при применении Эксиджада 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.

При применении Эксиджада следует ежемесячно контролировать уровень протеинурии.

Рекомендуется проводить ежемесячный контроль функции печени. При прогрессировании повышения активности печеночных трансаминаз, не связанным с какими-либо другими причинами, терапию Эксиджадом следует прервать. Сразу после определения причины биохимических изменений или после нормализации показателей можно рассмотреть вопрос об осторожном возобновлении терапии Эксиджадом в более низкой дозе с последующим постепенным ее повышением.

Поскольку у пациентов часто отмечается спонтанное исчезновение кожной сыпи, при развитии кожной сыпи легкой и умеренной степени тяжести лечение Эксиджадом можно продолжать без коррекции дозы. При развитии более выраженной сыпи необходимо временно прекратить лечение препаратом. После исчезновения сыпи 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 Эксиджадом следует обеспечить адекватную гидратацию пациентов.

Поскольку на фоне лечения Эксиджадом отмечалось ухудшение слуха и зрения (помутнение хрусталика), рекомендуется определять остроту слуха и проводить офтальмологическое обследование (включая офтальмоскопию глазного дна) перед началом применения Эксиджада 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 Эксиджада лечение следует временно приостановить. После нормализации гематологических показателей терапию Эксиджадом можно возобновить.

Для оценки эффективности терапии Эксиджадом рекомендуется определять концентрацию ферритина в сыворотке крови каждый месяц. Если концентрация ферритина в сыворотке постоянно снижается до значения менее 500 мкг/л, следует рассмотреть вопрос о прерывании лечения Эксиджадом.

Эксиджад нельзя назначать 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.

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.

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 в пожилом возрасте

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

Применение в детском возрасте

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.

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей, сухом месте при температуре не выше 30°С.

Срок годности:

3 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Eksidzhad