

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
ЕКСІДЖАД
(EXJADE®)

Склад:

діюча речовина: deferasirox;

1 таблетка містить 250 мг або 500 мг деферасіроксу;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, кросповідон, целюлоза мікрокристалічна, повідон (К30), натрію лаурилсульфат, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки, що диспергуються.

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

Код АТС V03A.

Клінічні характеристики.**Показання.**

Лікування хронічного перенасичення залізом внаслідок багаторазових трансфузій крові (трансфузійний гемосидероз) у дорослих і дітей у віці старше 2-х років.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини або будь-якого допоміжного компонента препарату.

Спосіб застосування та дози.

Лікування Ексіджадом рекомендується починати після трансфузії близько 20 одиниць (≈ 100 мл/кг) еритроцитарної маси або за наявності даних клінічного контролю, що свідчать про розвиток хронічного перенавантаження залізом (наприклад, при концентрації феритину в сироватці крові > 1000 мкг/л). Дози (у мг/кг) повинні бути розраховані й округлені до значень цілої таблетки.

Початкова доза. Рекомендована початкова добова доза Ексіджаду становить 20 мг/кг маси тіла.

Для пацієнтів, які отримують більше 14 мл/кг/місяць еритроцитарної маси (приблизно > 4 одиниць/місяць для дорослого пацієнта) і для яких метою терапії є зменшення перенавантаження залізом, добова доза може становити до 30 мг/кг.

Для пацієнтів, які отримують менше 7 мл/кг/місяць еритроцитарної маси (приблизно < 2 одиниць/місяць для дорослого пацієнта) і для яких метою терапії є підтримання нормального рівня заліза в організмі, добова доза може становити до 10 мг/кг.

Пацієнтам з хорошою клінічною відповіддю на лікування дефероксаміном можна призначати Ексіджад у початковій дозі, що становить половину дози дефероксаміну (наприклад, пацієнт, який отримує дефероксамін у дозі 40 мг/кг/добу протягом 5 днів, може бути переведений на Ексіджад у початковій дозі 20 мг/кг/добу).

Підтримуюча доза. Рекомендується щомісячно контролювати рівень феритину в плазмі крові та, при необхідності, коригувати дозу препарату Ексіджад кожні 3-6 місяців на основі змін рівню феритину в сироватці крові. Корекція дози повинна здійснюватися поетапно, по 5-10 мг/кг, і відповідати індивідуальній відповідній реакції пацієнта і терапевтичним цілям (підтримання або зниження навантаження залізом). Для пацієнтів, у яких прийом препарату в дозі 30 мг/кг не забезпечує необхідного контролю (наприклад, рівні феритину в сироватці крові постійно перевищують 2 500 мг/кг, а тенденція до зниження з часом зникає), може бути розглянута доза 40 мг/кг. Не рекомендовано призначати препарат у дозі вище 40 мг/кг, оскільки досвід застосування відсутній.

Пацієнтам, у яких рівень феритину в сироватці крові досяг бажаного показника (зазвичай між 500 і 1000 мкг/л), знижувати дозу необхідно поступово – по 5–10 мг/кг, щоб підтримати значення

сироваткових рівнів феритину в рамках бажаного діапазону. Якщо рівень феритину в сироватці крові стійко знижується до значення >500 мкг/л, лікування Ексіджадом слід призупинити. Як і у випадку проведення іншої залізохелатної терапії, ризик токсичності при застосуванні Ексіджаду може підвищуватись при призначенні занадто високих доз препарату пацієнтам з невеликим навантаженням залізом або з незначним підвищенням рівня феритину в сироватці крові.

Спосіб приготування.

Ексіджад рекомендується приймати один раз на добу натще за 30 хв до їди, бажано в один і той самий час. Таблетки розчиняють, розмішуючи в склянці води, яблучного або апельсинового соку (100 - 200 мл) до отримання однорідної суспензії. Після проковтування суспензії залишки потрібно змити невеликою кількістю води або соку і теж випити. Таблетки не слід жувати або ковтати цілими.

Пацієнти літнього віку.

Рекомендації щодо дозування для пацієнтів літнього віку такі ж, як описано вище.

Діти. Рекомендації щодо дозування такі ж, як і для дорослих. При розрахунку дози слід враховувати зміну маси тіла з часом.

Пацієнти з порушенням функції нирок.

Застосування Ексіджаду у пацієнтів з порушенням функції нирок не вивчалось. Препарат призначають з обережністю пацієнтам з рівнем креатиніну в сироватці крові вище верхньої межі вікової норми. Рекомендації щодо початкової дози препарату для даних пацієнтів такі ж, як описано вище. Рівень креатиніну в сироватці крові слід контролювати 1 раз на місяць, при необхідності добову дозу слід зменшувати на 10 мг/кг.

Пацієнти з порушенням функції печінки.

Застосування Ексіджаду у пацієнтів з порушенням функції печінки не вивчалось, тому препарат слід призначати з обережністю. Рекомендації щодо початкової дози такі ж, як описано вище. Функцію печінки у всіх пацієнтів необхідно контролювати перед початком лікування, кожні 2 тижні протягом першого місяця, а потім – один раз на місяць.

Побічні реакції.

При лікуванні Ексіджадом у дорослих та дітей найчастіше повідомлялось про побічні реакції з боку ШКТ (26% пацієнтів) – нудота, блювання, діарея, біль в животі та виникнення висипу на шкірі (7% пацієнтів). Ці реакції є дозозалежними, загалом слабо або помірно вираженими; у більшості випадків вони зникають навіть при продовженні застосування препарату. Незначне непрогресуюче підвищення концентрації креатиніну в сироватці крові, часто в межах норми, спостерігалось майже у 36% пацієнтів. Цей небажаний ефект залежить від дози препарату, часто зникає спонтанно та, іноді, його вираженість може зменшуватись при зниженні дози препарату.

У 2% випадків спостерігалось підвищення активності печінкових трансаміназ, що не залежало від дози препарату, а у більшості таких пацієнтів рівні трансаміназ були підвищені ще до початку лікування Ексіджадом. Іноді (0,3%) спостерігалось підвищення рівню печінкових трансаміназ більше ніж у 10 разів від верхньої межі норми, що свідчить про розвиток гепатиту. В ході постмаркетингових досліджень повідомлялось про випадки розвитку печінкової недостатності у пацієнтів, які отримували Ексіджад. Найчастіше це пацієнти з серйозними супутніми захворюваннями, включаючи цироз печінки і поліорганну недостатність; повідомлялось про кілька фатальних випадків.

Як і при застосуванні інших хелаторів заліза, повідомлялось про високу частоту втрати слуху та помутніння хрусталику (рання катаракта).

В ході клінічних досліджень застосування Ексіджаду повідомлялось про наступні побічні ефекти, що систематизовано за частотою і в порядку зменшення серйозності (дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$))

З боку психіки: нечасто – занепокоєння, порушення сну.

З боку нервової системи: часто – головний біль, нечасто – запаморочення.

З боку органа зору: нечасто – рання катаракта, макулопатія; рідко – неврит зорового нерва.

З боку органа слуху і вестибулярного апарату: нечасто – тимчасова втрата слуху.

З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння: нечасто – біль у глотці та гортані.

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

З боку печінки: часто – підвищення рівня трансаміназ; нечасто – гепатит, жовчнокам'яна хвороба.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: часто – висип, свербіж; нечасто – порушення пігментації.

З боку нирок і сечовивідних шляхів: дуже часто – підвищення рівня креатиніну в крові; часто – протеїнурія; нечасто – ниркова тубулопатія (синдром Фанконі).

Загальні розлади і порушення, пов'язані зі способом введення препарату: нечасто – підвищення температури тіла, набряк, втома.

Про наступні побічні ефекти повідомлялося спонтанно, тому встановити частоту їх виникнення та причинний зв'язок з прийомом препарату не завжди можливо.

З боку нирок: гостра ниркова недостатність (здебільшого проявлялася підвищенням рівня креатиніну в сироватці крові більше ніж у 2 рази від верхньої межі норми та нормалізація після тимчасового припинення прийому препарату).

Порушення функції печінки: печінкова недостатність.

Шкіра та підшкірна тканина: лейкоцитопластичний васкуліт, кропив'янка.

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

Також було отримано повідомлення про розвиток цитопенії, включаючи нейтропенію і тромбоцитопенію. У більшості таких пацієнтів були гематологічні захворювання, що виникли до початку лікування і пов'язані з недостатністю кісткового мозку.

Передозування.

Повідомлялось про випадки передозування препарату (прийом препарату в дозах у 2-3 рази вищих від призначеної протягом кількох тижнів). В одному випадку передозування призвело до субклінічної форми гепатиту, а стан пацієнта нормалізувався після тимчасового припинення прийому препарату. Разові дози 80 мг/кг маси тіла у пацієнтів з таласемією і перенавантаженням залізом переносилися з появою слабкої нудоти і діареї. Разові дози до 40 мг/кг переносилися добре здоровими добровольцями. Гострі ознаки передозування можуть включати нудоту, блювання, головний біль і діарею. При передозуванні слід спровокувати блювання або провести промивання шлунка, а також призначити симптоматичне лікування.

Застосування у період вагітності та годування груддю.

Вагітність. Клінічні дані щодо впливу деферасіроксу на перебіг вагітності відсутні. У дослідженнях на тваринах токсичного впливу на репродуктивну функцію при введенні материнських токсичних доз не виявлено. Потенційний ризик для людини невідомий. Як застережний захід не рекомендується застосовувати Ексіджад в період вагітності, якщо тільки для цього немає життєво важливих показань.

Годування груддю. У дослідженнях на тваринах було виявлено, що деферасірокс швидко й екстенсивно виділяється в молоко. Впливу на потомство виявлено не було. Невідомо чи проникає деферасірокс в грудне молоко людини. Годування груддю під час лікування Ексіджадом не рекомендоване.

Діти.

Рекомендації щодо дозування для дітей у віці старше 2 років такі самі, як і для дорослих пацієнтів. Зміна маси тіла дитина повинна бути взятою до уваги при розрахунку дози. Застосування у дітей віком до 2-х років не вивчалось.

Особливості застосування.

Застосування Ексіджаду не вивчалось у пацієнтів з порушенням функції печінки або нирок, тому препарат слід з обережністю застосовувати у таких пацієнтів. Лікування Ексіджадом можна розпочинати лише у пацієнтів, у яких рівень креатиніну в сироватці крові відповідає нормі, та/або з

початковим рівнем трансаміназ печінки, що не перевищує норму у 5 разів. Такий рівень трансаміназ не впливає на фармакокінетику препарату. Ниркова екскреція Ексіджаду є мінімальною (8%).

Функція нирок.

У деяких пацієнтів відмічалось непрогресуюче підвищення рівню креатиніну в сироватці крові, зазвичай у межах норми. Рекомендовано визначати рівень креатиніну в сироватці крові до початку терапії і потім проводити повторний контроль щомісяця.

У пацієнтів з раніше існуючими захворюваннями нирок а також у пацієнтів, які приймають препарати, що пригнічують функцію нирок, існує ризик розвитку ускладнень. Такій категорії хворих слід проводити контроль креатиніну сироватки крові один раз на тиждень протягом першого місяця лікування та при модифікації лікування, а потім – один раз на місяць.

Аналізи щодо виявлення протеїнурії слід проводити один раз на місяць.

Дорослим пацієнтам потрібно зменшити добову дозу Ексіджаду до 10 мг/кг маси тіла, якщо при двох послідовних дослідженнях спостерігається непрогресуючий підйом креатиніну сироватки більше ніж на 33% вище середніх показників до лікування і його не можна віднести на рахунок інших причин.

Дітям дозу потрібно зменшити до 10 мг/кг, якщо при двох послідовних дослідженнях спостерігається підйом рівня креатиніну сироватки вище верхньої межі відповідної вікової норми.

При прогресуючому збільшенні креатиніну сироватки вище верхньої межі норми, Ексіджад слід відмінити. Терапію Ексіджадом можна буде відновити в залежності від індивідуальних клінічно-лабораторних показників.

Функція печінки.

Рекомендується щомісячно спостерігати за функцією печінки. При стійкому і прогресуючому підйомі рівня трансаміназ у сироватці, який не можна віднести на рахунок інших причин, прийом Ексіджаду слід припинити. Після з'ясування причин відхилень даних аналізів функції печінки або після повернення їх до нормального рівня можна розглянути можливість відновлення лікування Ексіджадом у нижчій дозі і подальшим поступовим її підвищенням.

Функція ШКТ.

Під час лікування препаратом слід спостерігати пацієнтів щодо появи ознак та симптомів утворення виразок ШКТ та кровотеч. При підозрі на серйозні ускладнення слід провести додаткові аналізи та призначити відповідну симптоматичну терапію. Особливо уважно слід спостерігати стан пацієнтів, які одночасно приймають препарати, що мають відомий ульцерогенний потенціал (такі як НПЗП, кортикостероїди, пероральні біфосфонати) а також пацієнтів, які приймають антикоагулянти.

Шкіра. У разі появи шкірного висипу легкого або середнього ступеня тяжкості, Ексіджад можна продовжувати приймати без коригування дози, оскільки висип часто зникає самостійно. При більш вираженому висипі прийом Ексіджаду слід припинити. Після зникнення висипу, лікування можна буде відновити в більш низькій дозі і з подальшим поступовим її підвищенням. У тяжких випадках поновлення лікування можна проводити у поєднанні з короткочасним прийомом пероральних стероїдів.

Реакції підвищеної чутливості. При розвитку реакцій підвищеної чутливості препарат відмінюють і призначають відповідне медикаментозне лікування.

Функція органів зору та слуху.

Перед початком лікування і через рівні проміжки часу (кожні 12 місяців) рекомендується перевірка слуху і зору (включаючи фундоскопію). При виявленні порушень слід розглянути можливість зменшення дози або припинення лікування.

Захворювання крові.

Слід регулярно проводити загальний аналіз крові. При розвитку цитопенії з невідомих причин Ексіджад відмінюють до встановлення причини виникнення цитопенії.

Інше.

Рекомендовано щомісяця визначати рівень феритину в плазмі крові для оцінки відповідної реакції пацієнта на терапію. Якщо рівень феритину в плазмі постійно падає нижче 500 мкг/л, слід розглянути питання про припинення лікування.

Прийом Ексіджаду не супроводжується затримкою росту у дітей. Однак, як загальний застережний захід, слід визначати масу тіла і ріст дітей через рівні проміжки часу (кожні 12 місяців).

Прийом Ексіджаду не слід поєднувати з терапією іншими препаратами, які утворюють хелатні сполуки з залізом, оскільки безпека таких комбінацій не встановлена.

Таблетки містять лактозу (1,1 мг лактози на 1 мг деферасіроксу). Цей препарат не рекомендується застосовувати пацієнтам зі спадковою непереносимістю галактози, тяжкою недостатністю лактази або порушенням всмоктування глюкози-галактози.

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

Дослідження впливу Ексіджаду на здатність керувати автотранспортом й іншими механізмами не проводилися. Пацієнти, які відчувають незвичайний несприятливий вплив, запаморочення, повинні утримуватись від керування автомобілем й іншими механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Одночасне застосування Ексіджаду та антацидних препаратів, що містять алюміній, не вивчалось. Хоча деферасірокс має більш низьку спорідненість до алюмінію, ніж до заліза, таблетки Ексіджаду не можна приймати разом з антацидними препаратами, що містять алюміній.

Оскільки існує можливість зниження ефективності, з обережністю призначають Ексіджаду у комбінації з препаратами, що метаболізуються системою СYP3A4 (наприклад, циклоспорин, симвастатин, гормональні контрацептиви).

Одночасний прийом Ексіджаду та препаратів, що індують УДФ-глюкуронозилтрансферазу (наприклад, рифампіцин, фенітоїн, фенобарбітал, ритонавір), може призводити до зниження ефективності Ексіджаду. При одночасному прийомі Ексіджаду та вищеперелічених препаратів дозу Ексіджаду слід підвищувати.

У випадку одночасного призначення Ексіджаду та репаглініду необхідно уважно контролювати рівень глюкози. Не можна виключити взаємодію між Ексіджадом та іншими субстратами СYP2C8, такими як паклітаксел.

Взаємодії між Ексіджадом і дигоксином не спостерігалося.

Сумісне застосування Ексіджаду і вітаміну С вивчено не було. При застосуванні Ексіджаду слід уникати перевищення дози вітаміну С більше 200 мг на добу.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Деферасірокс – пероральний активний хелатоутворювач, що має високу вибірну активність до заліза (III). Це тридентантний ліганд з високою спорідненістю до заліза, що зв'язує його в співвідношенні 2:1. Деферасірокс сприяє виведенню заліза, переважно з фекаліями. Деферасірокс має низьку спорідненість до цинку і міді і не викликає утворення низьких рівнів цих металів у сироватці крові.

Мета залізохелатної терапії полягає у виведенні заліза, яке вводиться при трансфузії і, при необхідності, зменшенні існуючого навантаження залізом.

Деферасірокс досліджувався у дорослих і дітей (старше 2 років) з хронічним перенавантаженням залізом, що виникло внаслідок частих переливань крові. Стани, при яких необхідне переливання крові, включали бета-таласемію, серповидно-клітинну анемію й інші спадкові і набуті форми анемії (мієлодиспластичний синдром, спадкова гіпопластична анемія Блекфана-Даймонда, апластична анемія й інші форми анемії, які дуже рідко зустрічаються).

Лікування Ексіджадом у дозах 20 і 30 мг/кг маси тіла на добу протягом одного року дорослих і дітей з бета-таласемією, яким проводилися часті переливання крові, призводило до зниження показників загального заліза в організмі; концентрація заліза в печінці знижувалася в середньому до -0,4 і -8,9 мг Fe/г печінки (біопсія на суху вагу), відповідно, а рівень феритину в плазмі знижувався в середньому до -36 і -926 мкг/л, відповідно. При цих самих дозах співвідношення виведення і всмоктування заліза

становило 1,02 (показник балансу чистого заліза) і 1,67 (показник виведення чистого заліза), відповідно. Ексіджад викликав аналогічну реакцію в пацієнтів і з іншими формами анемії. Добова доза 10 мг/кг маси тіла протягом одного року може підтримувати рівень заліза в печінці і феритину в плазмі і підтримувати баланс чистого заліза в осіб, яким здійснюють переливання не часто або проводять обмінні переливання крові. Рівень феритину в плазмі, оцінюваний щомісяця, відображав зміни концентрації заліза в печінці. Зміни рівня феритину в плазмі можна використовувати для спостереження за відповідною реакцією на препарат.

Фармакокінетика.

Абсорбція

Після перорального застосування деферасірокс досягає максимальної концентрації в плазмі (t_{max}) через 1,5 - 4 год. Абсолютне біонакопичення деферасіроксу становить майже 70%.

Розподіл

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

Біотрансформація

Глюкуронідація – це основний метаболічний шлях деферасіроксу, з подальшим виведенням його з жовчю. Ймовірно, відбувається декон'югація глюкуронідів у кишечнику і подальша їх реабсорбція. Деферасірокс глюкуронізується переважно за допомогою UGT1A1 і меншою мірою UGT1A3. Каталізований CYP450 (окисний) метаболізм деферасіроксу у людей відбувається незначною мірою (близько 8%). Індукції або інгібування ферментів при застосуванні препарату в терапевтичних дозах не спостерігалось.

Виведення

Деферасірокс та його метаболіти виводяться переважно з калом (84% дози). Виведення деферасіроксу та його метаболітів через нирки мінімальне (8% дози). Середній період напіввиведення становить від 8 до 16 год.

Особливі групи пацієнтів.

Діти. Загальна експозиція деферасіроксу у підлітків (віком від 12 до 17 років) та дітей (віком від 2 до 12 років) після разового та багатократного прийомів була нижчою, ніж у дорослих. У дітей віком до 6 років біодоступність є на 50% нижчою, ніж у дорослих, що не має клінічного значення, оскільки режим дозування встановлюють індивідуально.

Стать. Явний кліренс у жінок дещо нижчий (на 16,5%), ніж у чоловіків, що не має клінічного значення, оскільки режим дозування встановлюють індивідуально.

Пацієнти літнього віку. Фармакокінетика у пацієнтів літнього віку не вивчалась.

Порушення функції нирок або печінки. Фармакокінетика у пацієнтів з порушенням функції нирок та печінки не вивчалась. Не спостерігається впливу на фармакокінетику препарату при підвищенні трансаміназ до рівня в 5 разів вищого за верхню межу норми.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості:

Ексіджад 250 мг: майже білі, круглі, плоскі таблетки зі скошеними краями і написом (тиснення) J 250 на одному боці та NVR на другому боці.

Ексіджад 500 мг: майже білі, круглі, плоскі таблетки зі скошеними краями і написом (тиснення) J 500 на одному боці та NVR на другому боці.

Несумісність.

Розчинення в газованих напоях або молоці не рекомендується через утворення піни та повільного диспергування, відповідно.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від вологи при температурі не вище 30 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 28 таблеток в упаковці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Новартіс Фарма Штейн АГ, Швейцарія для Новартіс Фарма АГ, Швейцарія.

Місцезнаходження: Шаффхаусерштрассе, СН-4332, Штейн, Швейцарія.