|  |  |
| --- | --- |
| **БРОШЮРА ИССЛЕДОВАТЕЛЯ** | |
|  |  |
| **Код продукта:** | TL-DFR-t |
| **МНН:** | деферазирокс |
| **Торговое название** | ДЕФЕРАЗИРОКС |
| **Лекарственная форма:** | Таблетки, покрытые пленочной оболочкой |
| **Показание:** | 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. |
| **Идентификационный номер протокола клинического исследования:** | TL-DFR-t-01 |
| **Номер версии:** | 1.0 |
| **Дата версии:** | 19 октября 2021 г. |
| **Заменяет предыдущую версию номер:** | Не применимо. |
| **Дата предыдущей версии:** | Не применимо. |
| **Наименование/имя и адрес спонсора (монитора) клинического исследования:** | АО «Р-Фарм», Россия  Юридический адрес: 123154, Москва, ул. Берзарина, д. 19, корп. 1.  Тел.: +7 (495) 956-79-37, факс: +7 (495) 956-79-38.  Эл. почта: info@rpharm.ru |
| **Ф.И.О., должность, адрес и номер телефона назначенного спонсором медицинского эксперта по данному исследованию:** | Никольская Мария Викторовна,  Руководитель отдела медицинской информации  ООО «Технология лекарств»  Юридический и почтовый адрес: 141400, Московская обл., г. Химки, ул. Рабочая, д. 2a, стр. 31, пом. 21.  Тел.: +7 (495) 225-62-00,  моб.: +7 (921) 327-35-73.  Эл. почта: nikolskaia@drugsformulation.ru |
| Информация, указанная в данном документе, является конфиденциальной и предназначена для исследователей, членов этических комитетов, а также сотрудников органов здравоохранения. Запрещено передавать данную информацию третьим лицам без предварительного разрешения компании ООО «Технология лекарств», кроме тех случаев, когда это необходимо для получения согласия пациентов на участие в исследовании. | |

# СОДЕРЖАНИЕ

[СОДЕРЖАНИЕ 2](#_Toc83655891)

[СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 5](#_Toc83655892)

[ИСТОРИЯ ДОКУМЕНТА 8](#_Toc83655893)

[РЕЗЮМЕ 9](#_Toc83655894)

[1. ВВЕДЕНИЕ 11](#_Toc83655895)

[1.1. Химическое название 11](#_Toc83655896)

[1.2. Международное непатентованное название 11](#_Toc83655897)

[1.3. Торговое название 11](#_Toc83655898)

[1.4. Активные ингредиенты 11](#_Toc83655899)

[1.5. Фармакологическая группа 11](#_Toc83655900)

[1.6. Код по АТХ 11](#_Toc83655901)

[1.7. Обоснование для изучения исследуемого препарата 11](#_Toc83655902)

[1.7.1. Общие сведения о заболевании 11](#_Toc83655903)

[1.7.2. Существующие варианты терапии 14](#_Toc83655904)

[1.7.3. Вводная информация по исследуемой терапии 16](#_Toc83655905)

[1.8. Ожидаемые показания к применению 17](#_Toc83655906)

[2. ФИЗИЧЕСКИЕ, ХИМИЧЕСКИЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА 18](#_Toc83655907)

[2.1 Описание свойств исследуемого препарата 18](#_Toc83655908)

[2.1.1 Химическая формула 18](#_Toc83655909)

[2.1.2 Структурная формула 18](#_Toc83655910)

[2.1.3. Физико-химические и фармацевтические свойства 18](#_Toc83655911)

[2.2 Лекарственная форма 18](#_Toc83655912)

[2.2.1 Название лекарственной формы 18](#_Toc83655913)

[2.2.2 Описание лекарственной формы 19](#_Toc83655914)

[2.2.3 Состав лекарственной формы 19](#_Toc83655915)

[2.2.4 Форма выпуска 20](#_Toc83655916)

[2.3 Правила хранения и обращения 20](#_Toc83655917)

[2.3.1 Условия хранения и транспортировки 20](#_Toc83655918)

[2.3.2 Срок годности 20](#_Toc83655919)

[2.3.3 Правила по обращению с препаратом 20](#_Toc83655920)

[3. РЕЗУЛЬТАТЫ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ 21](#_Toc83655921)

[Введение и резюме 21](#_Toc83655922)

[3.1 Доклиническая фармакология 22](#_Toc83655923)

[3.1.1. Механизм действия 22](#_Toc83655924)

[3.1.2. Доклиническая фармакодинамика 23](#_Toc83655925)

[3.1.3. Вторичная фармакодинамика 25](#_Toc83655926)

[3.1.4. Фармакологическая безопасность 27](#_Toc83655927)

[3.1.5. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия 28](#_Toc83655928)

[3.2. Доклиническая фармакокинетика 29](#_Toc83655929)

[3.2.1. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия 36](#_Toc83655930)

[3.2.2. Прочие фармакокинетические исследования 37](#_Toc83655931)

[3.3. Токсикологические исследования 37](#_Toc83655932)

[3.3.1. Токсичность при однократном введении 37](#_Toc83655933)

[3.3.2. Токсичность при многократном введении 37](#_Toc83655934)

[3.3.3. Генотоксичность 40](#_Toc83655935)

[3.3.4. Канцерогенность 41](#_Toc83655936)

[3.3.5. Репродуктивная и онтогенетическая токсичность 41](#_Toc83655937)

[3.3.6. Местная переносимость 42](#_Toc83655938)

[3.3.7. Иммунотоксичность 42](#_Toc83655939)

[3.3.8. Нефротоксичность 42](#_Toc83655940)

[3.3.9. Другие исследования токсичности 42](#_Toc83655941)

[Список литературы 43](#_Toc83655942)

[4. ДЕЙСТВИЕ У ЧЕЛОВЕКА 47](#_Toc83655943)

[Введение и резюме 47](#_Toc83655944)

[4.1. Фармакокинетика и фармакодинамика у человека 49](#_Toc83655945)

[4.1.1. Фармакокинетика 50](#_Toc83655946)

[4.1.1.1. Абсорбция 50](#_Toc83655947)

[4.1.1.2. Распределение 51](#_Toc83655948)

[4.1.1.3. Метаболизм 51](#_Toc83655949)

[4.1.1.4. Выведение 52](#_Toc83655950)

[4.1.1.5. Линейность фармакокинетики 52](#_Toc83655951)

[4.1.1.6. Фармакокинетика у особых групп пациентов 52](#_Toc83655952)

[4.1.2. Фармакодинамика 52](#_Toc83655953)

[4.1.3. Лекарственные взаимодействия 53](#_Toc83655954)

[4.1.3.1. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия *in vitro* 54](#_Toc83655955)

[4.1.3.1. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия *in vivo* 55](#_Toc83655956)

[4.2. Безопасность и эффективность 56](#_Toc83655957)

[4.2.1. Эффективность деферазирокса в рамках регистрационных исследований 58](#_Toc83655958)

[4.2.1.1. Эффективность деферазирокса (диспергируемые таблетки) у пациентов с трансфузионной перегрузкой железом 59](#_Toc83655959)

[4.2.1.2. Эффективность деферазирокса (диспергируемые таблетки) у пациентов с нетрансфузионной перегрузкой железом 68](#_Toc83655960)

[4.2.1.3. Эффективность деферазирокса в сравнительном исследовании лекарственных форм диспергируемые таблетки и таблетки, покрытые пленочной оболочкой 69](#_Toc83655961)

[4.2.2. Безопасность деферазирокса в рамках регистрационных исследований 71](#_Toc83655962)

[4.2.2.1. Безопасность деферазирокса (диспергируемые таблетки) у пациентов с трансфузионной перегрузкой железом 72](#_Toc83655963)

[4.2.2.2. Безопасность деферазирокса (диспергируемые таблетки) у пациентов с нетрансфузионной перегрузкой железом 81](#_Toc83655964)

[4.2.2.3. Безопасность деферазирокса в сравнительном исследовании лекарственных форм диспергируемые таблетки и таблетки, покрытые пленочной оболочкой 82](#_Toc83655965)

[5. ОБСУЖДЕНИЕ ДАННЫХ И ИНСТРУКЦИИ ДЛЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ 85](#_Toc83655966)

[5.1. Обсуждение данных доклинических исследований 85](#_Toc83655967)

[5.2. Обсуждение данных клинических исследований 86](#_Toc83655968)

[5.3. Инструкции для исследователя 92](#_Toc83655969)

[5.3.1. Показания к применению 92](#_Toc83655970)

[5.3.2. Противопоказания 93](#_Toc83655971)

[5.3.3. Применение при беременности и в период грудного вскармливания 93](#_Toc83655972)

[5.3.4. Способ применения и дозы 94](#_Toc83655973)

[5.3.5. Побочное действие 100](#_Toc83655974)

[5.3.6. Передозировка 103](#_Toc83655975)

[5.3.7. Взаимодействие с другими лекарственными средствами 103](#_Toc83655976)

[5.3.8. Особые указания 105](#_Toc83655977)

[5.3.9. Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами 109](#_Toc83655978)

[Список литературы 109](#_Toc83655979)

[6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ 110](#_Toc83655980)

[ПРИЛОЖЕНИЯ 112](#_Toc83655981)

# СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

|  |  |
| --- | --- |
| AUC | площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» |
| BCRP | breast cancer resistance protein, белок устойчивости к раку груди |
| Cl/F | общий клиренс |
| Cmax | максимальная концентрация лекарственного вещества в плазме крови |
| CYP | цитохром |
| DDW | дистиллированная деионизированная вода |
| DEX | deferasirox, деферазирокс |
| DFO | deferoxamine, дефероксамин |
| DFN | deferipron, деферипрон |
| DRESS | drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями |
| EFS | event-free survival, бессобытийная выживаемость |
| FDA | управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов |
| F | самки |
| FIH | factor inhibiting HIF, фактор ингибирования HIF |
| fu | степень кумуляции |
| hERG | human Ether-à-go-go-Related Gene, ген специфических калиевых каналов сердца |
| HFe | рацион с высоким содержанием железа |
| HIF | hypoxia inducible factor, фактор, индуцируемый гипоксией |
| IBE | iron-binding equivalent, железо-связывающий эквивалент |
| IC50 | концентрация полумаксимального ингибирования |
| IPSS-R | Revised International Prognostic Scoring System, пересмотренная интернациональная прогностическая шкала |
| Jmax | максимальный поток, опосредованный переносчиком |
| Ki | константа ингибирования |
| Km | константа Михаэлиса |
| LAmB | липосомальный амфотерицин В |
| LOCF | last observation carried forward, использование последнего доступного (результата) наблюдения |
| M | самцы |
| MDR | multidrug resistance proteins, белки множественной лекарственной устойчивости |
| MRP | multidrug resistance-related protein, белок, связанный с множественной лекарственной устойчивостью |
| MTD | maximum tolerated dose, максимальная переносимая доза |
| NAC | N-ацетилцистеин |
| NADPH | никотинамиддинуклеотидфосфат |
| NIH | National Institutes of Health, Национальный институт здоровья |
| NOAEL | no observed adverse effect level, максимальная доза препарата, не приводящая к развитию наблюдаемых нежелательных эффектов |
| NOEL | no observed effect level, максимальная доза препарата, не приводящая к развитию наблюдаемых эффектов |
| NTDT | Non-transfusion-dependent thalassemias, талассемии, не зависящие от переливания крови |
| PHD | prolyl hydroxylase domain (enzyme), (белок) пролилгидроксилазного домена |
| QD | ежедневно |
| ROS | reactive oxygen species, активные формы кислорода |
| SD | Sprague Dawley - линия беспородных крыс-альбиносов |
| T1/2 | период полувыведения |
| Tlast | время отбора последнего биообразца |
| Tmax | время достижения максимальной концентрации |
| UDPGA | уридиндифосфат глюкуроновой кислоты |
| UGT | УДФ-глюкуронозилтрансфераза |
| АД | артериальное давление |
| АДБ | анемия Даймонда-Блэкфена |
| АЛТ | аланинаминотрансфераза |
| АСТ | аспартатаминотрансфераза |
| ATX | анатомо-терапевтическо-химическая классификация |
| АЧН | абсолютное число нейтрофилов |
| ВГН | верхняя граница нормы |
| ВОЗ | Всемирная Организация Здравоохранения |
| ГМПЦ | гидроксипропилметилцеллюлоза |
| ГПТ | глутамино-пировиноградная трансаминаза |
| ДКИ | доклиническое исследование |
| ДТ | диспергируемые таблетки |
| ЖКТ | желудочно-кишечный тракт |
| ЖХ-МС | жидкостная хроматография с тандемной масс-спектрометрией |
| ИАЛ | инвазивный аспергиллез легких |
| КИ | клиническое исследование |
| КК | клиренс креатинина |
| КС | креатинин сыворотки |
| ЛДГ | лактатдегидрогеназа |
| МДС | миелодиспластический синдром |
| МИК | минимальная ингибирующая концентрация |
| МКД | межквартильный диапазон |
| МРТ | магнитно-резонансная томография |
| МФК | минимальная фунгицидная концентрация |
| НГН | нижняя граница нормы |
| НР | нежелательная реакция |
| ОВ | общая выживаемость |
| ОМЛ | острый миелобластный лейкоз |
| ООО | общество с ограниченной ответственностью |
| ПАГ | парааминогиппуровая кислота |
| ПВП | поливинилпирролидон |
| ПЛЛ | пациенто-лет лечения |
| ПОЛ | перекисное окисление липидов |
| САД | систолическое артериальное давление |
| СЖП | содержание железа в печени |
| США | Соединенные Штаты Америки |
| ТПО | таблетки, покрытые пленочной оболочкой |
| УГТ | уридиндифосфатглюкуронилтрансфераза |
| ФВЛЖ | фракция выброса левого желудочка |
| ФД | фармакодинамика |
| ФК | фармакокинетика |
| ХТ | хелаторная терапия |
| ЦНС | центральная нервная система |
| ЧСС | частота сердечных сокращений |
| ЭД | эффективная (пероральная) доза |
| ЭКГ | электрокардиограмма |

# ИСТОРИЯ ДОКУМЕНТА

Не применимо.

# РЕЗЮМЕ

Железо – необходимый микроэлемент, играющий ключевую роль в процессах метаболизма, роста и пролиферации клеток. В организме человека отсутствуют физиологические механизмы выведения железа, в соответствии с этим парентеральное поступление железа быстро приводит к развитию перегрузки железом. Известно, что пациенты с большой формой талассемии с трансфузиями получают 0,3-0,6 мг/кг железа ежедневно, пациентам с миелодиспластическими синдромами (МДС) в течение 2 лет вводится около 100 доз эритроцитной массы, что составляет 20 г железа. Таким образом, при хронических трансфузиях ежемесячный избыток железа у взрослых составляет 1–1,5 г, у детей – 0,5-1,0 г.

Избыточное содержание железа сопряжено с цитотоксическими эффектами, ведущими к фиброзной трансформации вовлеченных в процесс органов и тканей, необратимым нарушениям структуры и функций печени, сердца, поджелудочной железы и других органов эндокринной системы. Перегрузка железом остается ведущей причиной смерти среди пациентов, страдающих талассемией, в промышленно развитых странах. Для пациентов с перегрузкой железом единственным вариантом снижения риска серьезных осложнений является непрерывная терапия хелаторами железа

Основной целью применения хелаторов железа является устранение возросшего содержание железа, особенно лабильного железа в клетках, чтобы минимизировать производство активных форм кислорода (ROS), тем самым уменьшая повреждение клеток и органов. Деферазирокс способен связывать цитозольное железо и железо, которое высвобождается из ферритина до его расщепления протеосомами. Деферазирокс подавляет активность регуляторов фактора, индуцированного гипоксией (HIF) – белка пролилгидроксилазного домена (PHD) HIF и фактора ингибирования HIF (FIH). Деферазирокс отличается способностью проникать через клеточные мембраны, в том числе через гематоэнцефалический барьер, связывать железо в участках его накопления и выводить избыток в плазму без заметного влияния на насыщение железом трансферрина. Деферазирокс усиливает экскрецию железа преимущественно через кишечник.

В рамках обширной программы доклинических исследований, предшествовавшей введению препарата в клиническую практику, были исследованы фармакодинамические эффекты препарата *in vitro*, *in vivo*, фармакологическая безопасность, фармакокинетика и токсичность деферазирокса. У деферазирокса не было выявлено генотоксичности и канцерогенности. Деферазирокс не оказывал тератогенное действие у кроликов и крыс при всех испытанных дозах.

Деферазирокс в виде диспергируемых таблеток (ДТ) хорошо всасывается после приема внутрь, Tmax составляет около 1,5-4 ч. Кажущийся объем распределения - приблизительно 14 л у взрослых. Главным путем метаболизма деферазирокса является глюкуронирование, главным образом с помощью UGT1A1, с последующей экскрецией с желчью. Деферазирокс подвергается энтерогепатической рециркуляции. Деферазирокс и его метаболиты выводятся преимущественно через кишечник (84% дозы). Средний период полувыведения (Т1/2) варьирует от 8 до 16 ч.

Действие деферазирокса и его побочные эффекты хорошо изучены при пероральном применении. В настоящий момент деферазирокс зарегистрирован для лечения хронической посттрансфузионной перегрузки железом у взрослых и детей в возрасте 2 лет и старше и для лечения хронической нетрансфузионной перегрузки железом у пациентов с талассемией в возрасте 10 лет и старше. В регистрационных клинических исследованиях эффективность терапии деферазироксом у пациентов с МДС, анемией Даймонда-Блэкфана (АБД), другими анемиями и бета-талассемией составила 78,6%, 53,8%, 70,6% и 59,2%, соответственно. Терапия деферазироксом оказалась эффективной как у пациентов с перегрузкой железом, ранее получавших хелаторную терапию, так и у наивных пациентов. Применение деферазирокса в рамках регистрационных исследований приводило к эффективному снижению показателей содержание железа в печени (СЖП) и уровень сывороточного ферритина. По сравнению с группой плацебо терапия деферазироксом вызывала достоверное снижение перечисленных показателей.

У пациентов с хронической посттрансфузионной перегрузкой железом наиболее частые нежелательные реакции (НР), о которых сообщалось при длительной терапии деферазироксом в виде диспергируемых таблеток у взрослых и детей, включают нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ, 26%), главным образом тошнота, рвота, диарея, боль в животе и дерматологические нарушения (7%) − кожная сыпь. Незначительное непрогрессирующее увеличение концентрации креатинина в сыворотке крови, в основном в пределах границ нормы, наблюдалось почти у 36% пациентов, было дозозависимым и зачастую разрешалось самостоятельно.

В клиническом исследовании у пациентов с талассемией, не зависящей от переливания крови (NTDT), наиболее частыми НР при применении деферазирокса в дозе 10 мг/кг/день были диарея (9,1%), кожная сыпь (9,1%), тошнота (7,3%). Увеличение концентрации креатинина в сыворотке крови и снижение клиренса креатинина отмечалось в 5,5% и 1,8% случаев, соответственно. Увеличение активности «печеночных» трансаминаз более чем в 2 раза по сравнению с исходными показателями и более чем в 5 раз выше ВГН отмечалось у 1,8% пациентов.

Частота нежелательных явлений (НЯ) не зависела от пола, возраста, этнической принадлежности и расы. В пост-маркетинговых исследованиях, в частности в пятилетнем наблюдательном исследовании у 267 детей от 2 до 6 лет с посттрансфузионной перегрузкой железом, получавших деферазирокс, наиболее часто встречались такие побочные явления как увеличение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) (21,1%) и АСТ (11,9%), рвота (5,4%), кожная сыпь (5,0%), увеличение концентрации креатинина в крови (3,8%), боль в животе (3,1%) и диарея (1,9%). Влияния на общее развитие и рост детей отмечено не было.

Частота прекращения участия в КИ по причине развития нежелательных явлений варьировала от около 1% до 20,3%, в среднем составляла до 10%. Отмечена более высокая приверженность лечению при лечении деферазироксом в лекарственной форме таблетки, покрытые пленочной оболочкой (ТПО), в сравнении с ДТ по причине удобства применения и отсутствия неблагоприятных характеристик, таких как неприятный вкус или послевкусие. В общем, профиль безопасности деферазирокса в регистрационных исследованиях был сравнимым с плацебо.

Имеющаяся информация свидетельствует, о том, что деферазирокс (препарат Джадену®) имеет изученный профиль токсичности и успешно применяется на территории Российской Федерации в соответствии с показаниями, описанными в инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения.

Лекарственный препарат ДЕФЕРАЗИРОКС (внутренний код – TL-DFR-t), таблетки, покрытые пленочной оболочкой (АО «Р-Фарм», Россия) представляет собой воспроизведенный препарат по отношению к референтному препарату деферазирокса – Джадену® (Новартис Фарма АГ, Швейцария). Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего веществ, а также по количественному составу основных вспомогательных веществ, дозировке и форме выпуска препарату Джадену®, а, следовательно, может быть рекомендован для проведения клинического исследования биоэквивалентности у добровольцев, с целью осуществления его последующей государственной регистрации.

# 1. ВВЕДЕНИЕ

## 1.1. Химическое название

4-[3,5-бис(2-Гидроксифенил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил]бензойная кислота

## 1.2. Международное непатентованное название

Деферазирокс

## 1.3. Торговое название

ДЕФЕРАЗИРОКС

Внутренний код продукта - TL-DFR-t.

## 1.4. Активные ингредиенты

Действующее вещество - деферазирокс.

## 1.5. Фармакологическая группа

Комплексообразующее средство

## 1.6. Код по АТХ

V03AС03

## Обоснование для изучения исследуемого препарата

### 1.7.1. Общие сведения о заболевании

Железо – необходимый микроэлемент, играющий ключевую роль в процессах метаболизма, роста и пролиферации клеток. В организме здорового человека содержится около 3-5 г железа, из которого большая часть, около 2100 мг, входит в состав клеток крови и костного мозга. В состав эритроцитов входит около 60 % всего пула железа, оставшееся метаболически активное железо (около 25 %) находится в связанном с белками состоянии; свободные ионы железа могут присутствовать в крайне низких концентрациях. Процессы всасывания, рециркуляции и хранения запасов железа регулируются гормоном гепсидином, который продуцируется клетками печени в ответ на повышение уровня железа в крови и ведет к внутриклеточной секвестрации железа. В организме человека отсутствуют физиологические механизмы выведения железа, в соответствии с этим нарушение механизмов регуляции гомеостаза железа, избыточное всасывание или парентеральное поступление железа быстро приводят к развитию перегрузки железом [2].

Избыточное содержание железа сопряжено с цитотоксическими эффектами, которые обусловлены способностью железа, как металла с переменной валентностью, запускать цепные свободнорадикальные реакции, приводящие к перекисному окислению липидов (ПОЛ) биологических мембран, окислительному повреждению белков и нуклеиновых кислот, дегенеративно-дистрофическим изменениям и фиброзной трансформации вовлеченных в процесс органов и тканей, необратимым нарушениям структуры и функций печени, сердца, поджелудочной железы и других органов эндокринной системы [3, 4]. На рисунке ниже представлены основные клинические изменения, наблюдающиеся при перегрузке железом.

**Рисунок 1-1.** Клинические изменения при перегрузке железом [4].



Примечание: ОМЛ — острый миелобластный лейкоз

В зависимости от причины развития патологии, выделяют первичную и вторичную перегрузку железа. Первичная перегрузка железом связана с наличием генетических дефектов метаболизма железа, ведущих к неконтролируемому всасыванию и накоплению железа в жизненно важных органах. В соответствии с установленным генетическим дефектом и характерной клинико-лабораторной картиной выделяют 4 типа наследственных гемохроматозов, из которых наиболее распространенным и изученным является тип I (HFE-ассоциированный или классический гемохроматоз). Вторичная или приобретенная перегрузка железом развивается вследствие многократных трансфузий эритроцитарной массы и/или наличия неэффективного эритропоза, характерного для пациентов с некоторыми формами наследственных гемолитических анемий (β-талассемия, миелодиспластические синдромы) [2].

В настоящий момент нет опубликованных исследований, определяющих распространенность перегрузки железом при различных нозологиях. Риск перегрузки железом прямо пропорционален количеству гемотрансфузий при различных гематологических заболеваниях. В норме суточное поступление железа с пищей составляет 1-2 мг. Каждая трансфузия 250 мл эритроцитной массы, полученной из 420 мл донорской крови, содержит 200 мг железа, которое освобождается макрофагами селезенки и печени и рециркулирует в организме реципиента. Таким образом, с 1 дозой эритроцитной массы пациент получает 200-250 мг железа, что в 20 раз превышает норму. Известно, что пациенты с большой формой талассемии с трансфузиями ежедневно получают 0,3-0,6 мг/кг железа, пациентам с миелодиспластическими синдромами (МДС) в течение 2 лет вводится около 100 доз эритроцитной массы, что составляет 20 г железа. Таким образом, при хронических трансфузиях ежемесячный избыток железа у взрослых составляет 1-1,5 г, у детей – 0,5-1,0 г [1].

МДС представляют собой группу гематологических нарушений, характеризующихся диспластическими изменениями в линиях кроветворных клеток и, как результат, неэффективным кроветворением. В Европе и США заболеваемость в общей популяции составляет около 4-5 случаев на 100 тыс. населения в год. Более 80% пациентов с МДС – это люди старше 60 лет. После 60 лет заболеваемость увеличивается до 20-50 случаев на 100 тыс. человек в год. Более подвержены заболеванию представители европеоидной расы и мужчины. В целом, в Европе ежегодно диагностируют примерно 25 тыс. новых случаев. Учитывая неуклонное «старение» населения Европы, полагают, что число пациентов с МДС будет в ближайшие десятилетия лишь возрастать [6, 7].

У детей заболеваемость МДС в Европе и Канаде колеблется от 1 до 4 случаев на миллион в год, и одинакова у мальчиков и девочек. Средний возраст при манифестации заболевания у детей составляет 6,8 лет. Развитие МДС тесно связано с врожденными нарушениями и генетическими синдромами, которые проявляются примерно у 50% педиатрических пациентов. К ним относятся синдром Дауна, синдром трисомии 8, анемия Фанкони, врожденная нейтропения (синдром Костманна), анемия Даймонда-Блэкфана (АДБ), врожденный дискератоз, нейрофиброматоз I типа и приобретенная апластическая анемия с предшествующей миелосупрессивной терапией [8].

Примерно у 80% пациентов отмечается анемия, и значительный процент этих людей станут зависимыми от переливания крови, что повлечет перегрузку железом [5]. По данным различных авторов, 28-34% пациентов с МДС имеют крайне высокий риск перегрузки железом, подчеркивается, что высокая трансфузионная зависимость у таких пациентов ассоциирована с неблагоприятным исходом заболевания [1].

β-талассемия – это наследственное заболевание, обусловленное мутациями в локусе β-глобина на 11-й хромосоме, которые вызывают нарушение синтеза β-цепей молекулы гемоглобина. Гетерозиготное наследование аномального гена от одного из родителей приводит к развитию малой формы β-талассемии, при которой отмечается снижение синтеза β-цепей. При этой форме β-талассемии лечение в большинстве случаев не требуется. При наследовании аномального гена от обоих родителей – гомозиготная, или большая, β-талассемия – мутации в зоне кодирования приводят к снижению синтеза β-цепей (β+-талассемия) или к его полной остановке (β0-талассемия). Тяжесть анемии находится в прямой зависимости от степени накопления α-цепей. Пациенты с большой β-талассемией зависимы от переливания крови. К независимым от переливания крови относят промежуточную β-талассемию и пациентов с β-талассемией и вариантами β-глобина, в частности HbE (HbE/β-талассемия), которые не требуют регулярных переливаний крови для выживания [9].

Носителями мутации в гене β-глобина, связанной с развитием β-талассемия, является около 1,5% населения земного шара [10]. В мире ежегодно рождается более 60 000 человек с серьезными формами талассемии [9]. Согласно отчету Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) за 2008 год, ежегодно более 40 000 младенцев рождаются с β-талассемией, из которых около 25 500 страдают зависимой от переливания крови β-талассемией. Заболевание в равной степени поражает мальчиков и девочек [10].

Распространенность β-талассемии неравномерная, так как наличие мутаций в гене β-глобина является важным фактором устойчивости к малярии, вследствие чего β-талассемия чаще встречается в эндемичных по малярии регионах. Так, в Иране отмечается около 1 случая малярии на 1000 новорожденных, в то время, как в Европейских странах этот показатель колеблется от 1 случая на 100 тыс. до 1 случая на 25 тыс. новорожденных. В странах СНГ наиболее высокая распространенность бета-талассемии наблюдается в Азербайджане. В России наиболее часто подвержены заболеванию жители Республики Дагестан. Следует отметить, что в связи с современной тенденцией к миграции населения в страны Европы и Северной Америки, распространённость β-талассемии в этих регионах повышается [10].

Перегрузка железом остается ведущей причиной смерти среди пациентов, страдающих талассемией, в промышленно развитых странах. Несмотря на прогресс в лечении подобных заболеваний, смертность среди пациентов с β-талассемией и серповидно-клеточной анемией в США остается в 3 раза выше, чем среди всего населения. Для данных пациентов единственным вариантом снижения риска серьезных осложнений является непрерывная терапия хелаторами железа [11].

### 1.7.2. Существующие варианты терапии

Единственным таргетным подходом к терапии перегрузки железом является использование хелаторов железа. Хелаторы используют в терапии для удаления избыточных количеств железа из тканей в случае гемосидероза, ацерулоплазминемии, многократных переливаний крови при β-талассемии и нейродегенеративных заболеваниях [12-16].

В проведенных исследованиях эффективность хелаторов железа оценивалась по уровню ферритина в сыворотке и содержанию железа в печени и миокарде, определяемым с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ). Однако, учитывая негативное воздействие избытка железа на внутренние органы за счет повреждения клеточных структур продуктами свободнорадикального окисления, актуальным оказывается не столько уменьшение показателей ферритина [17-19], сколько возможное снижение летальности, не связанной с прогрессированием МДС, а также улучшение общей выживаемости (ОВ) [20-23]. Принимая во внимание повреждающее действие избытка железа на костномозговое кроветворение, не исключено, что назначение хелаторной терапии (ХТ) одновременно может способствовать и улучшению показателей крови. Данное положение имеет принципиальное значение, т. к. хроническая анемия является самостоятельным фактором ухудшения выживаемости больных МДС [21].

На сегодняшний день существует три препарата из группы хелаторов железа: дефероксамин, деферазирокс и деферипрон. Перечисленные препараты были одобрены Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) в 2004 г., 2005 г. и в 2011 г., соответственно [1]. В Российской Федерации на данный момент зарегистрирован только деферазирокс (Джадену®) c 2016 г [24]. Дефероксамин был впервые зарегистрирован в 2006 г. (Десферал®), однако на данный момент на сайте Государственного реестра лекарственных средств статус «Измененный» [25]. В таблице ниже представлены основные характеристики препаратов, использующихся для лечения перегрузки железом.

**Таблица 1-1.** Характеристика препаратов, использующихся для лечения перегрузки железом [1, 5].

| **Параметр** | **Дефероксамин** | **Деферазирокс** | **Деферипрон** |
| --- | --- | --- | --- |
| Дозировка | 0,5-1,0 мг/кг/день внутримышечно  20-40 мг/кг/день подкожно  8-24 ч 5-7 дней в неделю внутривенно | 20-40 мг/день перорально | 75-100 мг/кг/день перорально |
| Путь введения | Только парентерально | Пероральный (таблетки) | Пероральный (таблетки/раствор) |
| Период полувыведения (ч) | 0,5 | 8-16 | 2-3 |
| Клиренс | Почечный при подкожном и внутримышечном введении,  печеночный при внутривенном | Гепатобилиарный | Почечный |
| Путь выведения | Моча, кал | Кал | Моча |
| Количество молекул для хелатирования 1-го атома железа | 1 | 2 | 3 |
| Токсичность и побочные эффекты | Аллергические реакции немедленного типа, воспалительные инфильтраты в местах введения, повреждение сетчатки, потеря слуха, остеопороз, задержка роста | Протеинурия, почечная недостаточность, умеренная гастроинтестинальная токсичность, желудочное кровотечение – редко | Гастроинтестинальная токсичность, артралгии, агранулоцитоз |
| Возрастные ограничения | Противопоказан детям до 3 лет | Противопоказан детям до 2 лет | Противопоказан детям до 12 лет |
| Необходимый скрининг | Осмотр врача-офтальмолога, аудиометрия | Общий анализ мочи, креатинин сыворотки, мочевина сыворотки | Общий анализ мочи, креатинин сыворотки, ферменты печени, осмотр врача-офтальмолога, аудиометрия – 1 р/мес, по показаниям – чаще |
| Преимущества | Возможность длительного назначения | Длительный период полувыведения, удобный режим дозирования, пероральный способ введения | Более эффективен в случае развития кардиомиопатии, пероральный способ введения |
| Недостатки | Необходимость нахождения в стационаре при внутривенном введении, НЯ со стороны осевого скелета у детей, токсические эффекты на сетчатку | НЯ со стороны функции печени и почек | Широкий спектр и высокая частота побочных явлений, включая агранулоцитоз |

### 1.7.3. Вводная информация по исследуемой терапии

Деферазирокс, зарегистрированный впервые под торговым наименованием Джадену®, является комплексообразующим тройным лигандом для приема внутрь, обладающим высоким сродством к железу (III) и связывающим его в соотношении 2:1. Деферазирокс отличается способностью проникать через клеточные мембраны, в том числе через гематоэнцефалический барьер, связывать железо в участках его накопления и выводить избыток в плазму без заметного влияния на насыщение железом трансферрина. Деферазирокс усиливает экскрецию железа преимущественно через кишечник [27].

Деферазирокс впервые был зарегистрирован и разрешен к применению FDA 2 ноября 2005 года под торговым наименованием Эксиджад (Exjade, Novartis Europharm) в форме диспергируемых таблеток в дозировках по действующему веществу 125, 250 и 500 мг [26]. 30 марта 2015 г. FDA зарегистрировал деферазирокс в новой лекарственной форме – таблетки, покрытые оболочкой в дозировках 90, 180 и 360 мг с торговым наименованием Джадену (Jadenu) с теми же самыми показаниями к применению.

Применение деферазирокса было изучено у взрослых пациентов и детей ≥2 лет с хронической посттрансфузионной перегрузкой железом. Основные заболевания, требующие регулярных гемотрансфузий, включали: бета-талассемию, серповидно-клеточную анемию и другие врожденные и приобретенные анемии (миелодиспластические синдромы, врожденная гипопластическую анемию Даймонда-Блэкфена, приобретенную апластическую анемию и другие редкие формы анемий).

Ежедневное применение деферазирокса в дозах 20 мг/кг и 30 мг/кг в лекарственной форме ДТ в течение одного года у взрослых и детей с β-талассемией на фоне продолжающихся гемотрансфузий приводило к уменьшению запасов общего железа в организме; содержание железа в печени (СЖП) снижалось в среднем соответственно почти на 0,4 мг Fe/г и 8,9 мг Fe/г сухого вещества печени, концентрация ферритина в сыворотке крови уменьшалась в среднем почти на 36 мкг/л и 926 мкг/л, соответственно [24].

При применении деферазирокса в дозе 20-30 мг/кг/день в виде диспергируемых таблеток в течение 1 года у пациентов в возрасте ≥2-х лет с бета-талассемией и хронической посттрансфузионной перегрузкой железом и исходным значением СЖП >7 мг Fe/г сухого вещества печени снижение СЖП составляло 5,3 ± 8,0 мг Fe/г сухого вещества печени и было сходным с таковым для дефероксамина (4,3 ± 5,8). Снижение СЖП до значения 7 мг Fe/г сухого вещества печени отмечалось у 58,6% пациентов, получавших деферазирокс (с исходным значением СЖП >7 мг Fe/г сухого вещества печени) [24].

При применении деферазирокса в дозе от 30 до 40 мг/кг/день в виде диспергируемых таблеток в течение 1 года у пациентов с β-талассемией с хронической посттрансфузионной перегрузкой железом с поражением миокарда (фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) >56%, время поперечной релаксации (Т2\*), определяемое при проведении МРТ миокарда оставляло 5-20 мс) отмечалось улучшение функции миокарда (повышение Т2\* на 16% от исходного) [24].

У пациентов с талассемией и хронической нетрансфузионной перегрузкой железом терапия деферазироксом в виде диспергируемых таблеток в дозе 10 мг/кг массы тела в течение 1 года ведет к снижению СЖП от исходного в среднем на 3,80 мг Fe/г сухого вещества печени, в то время как у пациентов, получающих плацебо, СЖП увеличивается на 0,38 мг Fe/г сухого вещества печени. В дополнение, терапия деферазироксом в виде диспергируемых таблеток в дозе 10 мг/кг массы тела в течение 1 года ведет к снижению концентрации ферритина сыворотки на 222,0 мкг/л от исходных значений, а у пациентов, получающих плацебо, концентрация ферритина сыворотки крови увеличивается на 114,5 мкг/л [24].

В ООО «Технология лекарств» разработан воспроизведенный препарат деферазирокса ДЕФЕРАЗИРОКС (внутренний код препарата - TL-DFR-t). Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего вещества, лекарственной форме и дозировке референтному препарату деферазирокса Джадену® (Новартис Фарма АГ, Швейцария). Внедрение в клиническую практику нового воспроизведенного препарата деферазирокса позволит снизить цену современной терапии перегрузки железом.

С целью осуществления государственной регистрации препарата ДЕФЕРАЗИРОКС (АО «Р-Фарм», Россия) целесообразно проведение клинического исследования биоэквивалентности в сравнении с референтным лекарственным препаратом.

## Ожидаемые 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.

# ФИЗИЧЕСКИЕ, ХИМИЧЕСКИЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

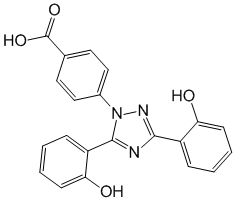
## 2.1 Описание свойств исследуемого препарата

### 2.1.1 Химическая формула

C21H15N3O4

### 2.1.2 Структурная формула

**Рисунок 2-1.** Структурная формула деферазирокса.



**Молекулярная масса:** 373,362 г/моль.

### 2.1.3. Физико-химические и фармацевтические свойства

Порошок от белого до слегка желтоватого цвета, обладает хорошей проницаемостью, практически нерастворим в кислой среде и воде, растворимость увеличивается при увеличении pH. Следовательно размер частиц вероятно, является важным фактором, который влияет на скорость и степень абсорбции.

Молекула деферазирокса не хиральна. Идентифицированы две полиморфные формы. Активной является термодинамически стабильная молекула полиморфа А. Другой полиморф не может использоваться в качестве фармацевтической субстанции при рекомендуемых условиях хранения, предъявляемых, в том числе к готовой лекарственной форме.

## 2.2 Лекарственная форма

### 2.2.1 Название лекарственной формы

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

### 2.2.2 Описание лекарственной формы

Таблетки круглые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета. На поперечном разрезе ядро таблетки от белого до светло-желтого цвета.

### 2.2.3 Состав лекарственной формы

Лекарственный препарат TL-DFR-t (АО «Р-Фарм», Россия) разработан в дозировках 180 и 360 мг. Для проведения настоящего клинического исследования планируется использовать только одну дозировку 360 мг, состав которой и представлен ниже.

**Таблица 2-1.** Состав лекарственного препарата TL-DFR-t, Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 360 мг (АО «Р-Фарм», Россия).

|  |  |
| --- | --- |
| **Компонент** | **Содержание** |
| *Действующее вещество:* |  |
| деферазирокс | 360 мг |
| *Вспомогательные вещества:* |  |
| Микрокристаллическая целлюлоза 102 | 116,64 мг, |
| Микрокристаллческая целлюлоза 101 | 97,80 мг, |
| Кросповидон XL | 45,36 мг |
| Коповидон VA64 | 14,60 мг |
| Магния стеарат | 9,72 мг |
| Кремния диоксид коллоидный | 3,24 мг |
| Полоксамер 188 | 0,64 мг |
| *Масса таблетки без оболочки:* | 648,00 мг |
| *Пленочная оболочка:* |  |
| Пленочное покрытие Опадрай II 85F48105 белый [поливиниловый спирт – 46,9 %; макрогол – 23,6 %; тальк – 17,4 %; титана диоксид – 12,1 %] | 19,00 мг |
| *Масса таблетки, покрытой пленочной оболочкой:* | 667,0 мг |

Количественный и качественный состав действующего вещества содержимого таблетки, покрытой пленочной оболочкой, препарата ДЕФЕРАЗИРОКС (код продукта - TL-DFR-t) (АО «Р-Фарм», Россия) полностью соответствует референтному препарату Джадену® (Новартис Фарма АГ, Швейцария). Качественный состав вспомогательных веществ и пленочной оболочки таблетки незначительно отличается от такого у референтного препарата, при этом масса таблетки без оболочки, оболочки, и, соответственно, таблетки, покрытой пленочной оболочкой, у препарата ДЕФЕРАЗИРОКС соответствует таким у референтного препарата Джадену®. Следует отметить, что вышеупомянутые отличия в качественном составе вспомогательных веществ и оболочки таблетки не оказывают влияния на профиль растворимости препарата ДЕФЕРАЗИРОКС (АО «Р-Фарм», Россия), что было продемонстрировано в исследовании «Изучение сравнительной кинетики растворения лекарственных препаратов «Деферазирокс таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 360 мг» производства АО «Р-Фарм», Российская Федерация и «Джадену таблетки покрытые пленочной оболочкой, 360 мг» производства «Новартис Фарма Штейн АГ», Швейцария.», результаты представлены в отчете об исследовании от 15.10.2021 г.

Для оценки эквивалентности профилей высвобождения активного вещества деферазирокса из препаратов «ДЕФЕРАЗИРОКС, таблетки покрытые пленочной оболочкой, 360 мг» производства АО «Р-Фарм», Российская Федерация и «Джадену, таблетки покрытые пленочной оболочкой, 360 мг» производства «Новартис Фарма Штейн АГ», Швейцария был выполнено исследование сравнительной кинетики растворения. По результатам проведённого исследования, профиль растворения лекарственного препарата «ДЕФЕРАЗИРОКС, таблетки покрытые пленочной оболочкой, 360 мг» производства АО «Р-Фарм», Российская Федерация (субстанция производства «Джежианг Хенгканг Фармасьютикал Ко., Лтд.», Китай) признана эквивалентной препарату «Джадену, таблетки покрытые пленочной оболочкой, 360 мг» производства «Новартис Фарма Штейн АГ», Швейцария в средах растворения: 0,5% раствор полисорбата 20 в фосфатном буферном растворе pH 6,8 (среда по НД) и фосфатный буферный раствор pH 6,8. В средах растворения: 0,1 М хлороводородная кислота и ацетатный буферный раствор pH 4,5 активный ингредиент деферазирокс не растворяется, оценка кинетики носит информативный характер.

### 2.2.4 Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 360 мг.

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки комбинированной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 90 таблеток в банку полимерную для лекарственных средств, укупоренную крышкой полимерной с контролем первого вскрытия. На банку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей, или самоклеящуюся этикетку.

Каждую банку, или 9 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона коробочного. Пачки помещают в групповую упаковку.

## 2.3 Правила хранения и обращения

### 2.3.1 Условия хранения и транспортировки

Хранить при температуре не выше 25°С.

### 2.3.2 Срок годности

2 года.

### 2.3.3 Правила по обращению с препаратом

Не требует особых мер предосторожности при использовании.

# 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

## Введение и резюме

Деферазирокс представляет собой трехвалентный хелатор, которому для полной координации одного атома Fe(III) необходимы две молекулы. Деферазирокс хелатирует цитозольное железо и железо, которое высвобождается из ферритина до его расщепления протеосомами. Деферазирокс подавляет активность регуляторов фактора, индуцированного гипоксией (HIF) – белка пролилгидроксилазного домена (PHD) HIF и фактора ингибирования HIF (FIH). Эксперименты *in vitro* и *in vivo* показали, что деферазирокс вызывает стабилизацию HIF-1α и индукцию его генов-мишеней. Помимо эффективности в качестве хелатора железа, прием деферазирокса связан с повышением уровня гепсидина, что приводит к удалению ферропортина с мембраны энтероцита и его последующей деградации лизосомами. В исследованиях *in vivo* показано, что деферазирокс отличается способностью проникать через клеточные мембраны, в том числе через гематоэнцефалический барьер, связывать железо в участках его накопления и выводить избыток в плазму без заметного влияния на насыщение железом трансферрина.

В исследованиях фармакокинетики на крысах и мармозетках при пероральном приеме деферазирокс очень быстро всасывался (Tmax составляло 0,5 ч), в исследовании на собаках всасывание происходило несколько медленнее (Tmax около 2 ч). При введении в максимальной дозе у мышей (300 мг/кг) и крыс (100 мг/кг) наблюдалось замедление всасывания и распределения (Tmax составляло 8 ч). Биодоступность деферазирокса была высокой у мармозеток и собак – около 88% и 100%, соответственно, а у крыс – довольно низкой, около 30%. Связывание с белками крови было высоким (от 98,2 до 99,6%) у всех изученных видов животных. Основными метаболическими путями были гидроксилирование, глюкуронирование и сульфатирование. Окислительный метаболизм деферазирокса происходит преимущественно посредством CYP1A1 и CYP1A2 (метаболиты M1 и M2) и CYP2D6 (метаболиты M4 и M5). Прямое глюкуронирование деферазирокса катализируется преимущественно UGT1A1 и UGT1A3. 5-O-сульфатный метаболит М7 был выявлен только в исследовании биотрансформации на гепатоцитах человека, а 2-О-сульфатный метаболит – в исследовании *in vivo* у крыс. Период полувыведения (T1/2) у собак составил около 1-3 часов, у мармозеток конечные периоды полувыведения деферазирокса и [14C]-радиометки составили 35 и 42 часа, соответственно. У всех исследованных видов животных выведение деферазирокса происходило преимущественно через желчь/кал и практически завершалось через 3 (мыши) или 7 дней (крысы, мармозетки).

Для прогнозирования токсического действия, планируемого к регистрации и серийному выпуску препарата TL-DFR-t, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 360 мг (АО «Р-Фарм», Россия) были проанализированы данные исследований по изучению фармакологии и токсикологии деферазирокса как при пероральном приеме, так и при внутривенном введении.

В большинстве исследований основными побочными эффектами были гематологические нарушения и патологические изменения в почках и миокарде, которые наблюдались при длительном введении высоких доз препарата. Также в проведенных исследованиях наблюдались такие побочные эффекты как снижение аппетита и массы тела.

Токсичность деферазирокса при однократном введении была оценена у мышей и крыс обоего пола. При пероральном введении значение минимальной дозы, вызывающей летальный исход, составило 1000 мг/кг у мышей и 500 мг/кг у крыс. При внутривенном введении значение минимальной дозы, вызывающей летальный исход, составило 150 мг/кг у мышей и >75 мг/кг у крыс. В исследованиях хронической токсичности на крысах основными органами-мишенями токсического воздействия деферазирокса были орган зрения и желудок. Уровень NOAEL соответствовал дозе деферазирокса 30 мг/кг/день. В исследованиях хронической токсичности на мармозетках основными органами-мишенями токсического воздействия деферазирокса были почки, уровень NOAEL в различных исследованиях составлял от 40 мг/кг/день до 130 мг/кг/день.

В проведенных исследованиях деферазирокс не проявлял генотоксичного и канцерогенного потенциала в дозах, значительно превышающих терапевтические.

Деферазирокс не влиял на показатели функции репродуктивной системы, а также характер развития плода у кроликов. Деферазирокс не влиял на уровень железа и цинка как в материнской печени, так и у плода. NOEL для материнского организма составил 20 мг/кг, NOEL для плода поколения F1 - 50 мг/кг. В исследовании на крысах влияния деферазирокса на уровень железа плода также не выявлено. Доза деферазирокса, соответствующая NOEL, составила 30 мг/кг. Деферазирокс не оказывал тератогенного действия у кроликов и крыс при всех испытанных дозах.

В исследовании токсичности деферазирокса при однократном внутривенном введении признаков местного раздражения отмечено не было. В исследовании иммунотоксичности наблюдались гематологические изменения в эритроне и дозозависимое снижение параметров лейкоцитов. В исследовании нефротоксичности деферазирокса отмечалось снижение функциональной целостности клеток проксимальных канальцев, степень негативного воздействия была значительно слабее выражена при одновременном введении эквимолярного количества Fe3+.

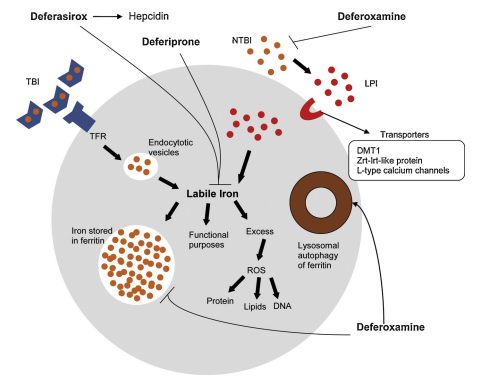
Анализ литературных данных токсичности вспомогательных веществ, основанный на информации, представленной в паспортах безопасности, свидетельствует о невозможности негативного (токсического) действия на организм человека в тех количествах, в которых вспомогательные вещества будут входить в готовую лекарственную форму.

## 3.1 Доклиническая фармакология

### 3.1.1. Механизм действия

Основной целью применения хелаторов железа является устранение возросшего содержание железа, особенно лабильного железа в клетках, чтобы минимизировать производство активных форм кислорода (ROS), тем самым уменьшая повреждение клеток и органов. Деферазирокс является хелатором железа, способным связывать цитозольное железо и железо, которое высвобождается из ферритина до его расщепления протеосомами. Деферазирокс подавляет активность регуляторов фактора, индуцированного гипоксией (HIF) – белка пролилгидроксилазного домена (PHD) HIF и фактора ингибирования HIF (FIH). Эксперименты *in vitro* и *in vivo* показали, что деферазирокс вызывает стабилизацию HIF-1α и индукцию его генов-мишеней [8, 15]. Помимо эффективности в качестве хелатора железа, прием деферазирокса связан с повышением уровня гепсидина, что приводит к удалению ферропортина с мембраны энтероцита и его последующей деградации лизосомами (рис. 3-1) [5].

**Рисунок 3-1.** Механизм действия деферазирокса и других хелаторов железа – дефероксамина и деферипрона [5].



**3.1.2. Доклиническая фармакодинамика**

**Фармакодинамика *in vitro***

Деферазирокс представляет собой трехвалентный хелатор, которому для полной координации одного атома Fe(III) необходимы две молекулы. Образование комплексов Fe(III) с деферазироксом изучалось потенциометрическим и спектрофотометрическим методами в водном растворе диметилсульфоксида (H2O/DMSO). Основным комплексом, идентифицированным при физиологических условиях (pH=7,4) и концентрациях деферазирокса 10 мкмоль/л, которые достижимы в клинических условиях, предполагаемой концентрации железа 1 мкмоль/л, является Fe[деферазирокс]3-2. В этих условиях продемонстрировано, что сродство (аффинность) деферазирокса к Fe(III) было меньше, чем у дефероксамина (DFO), но выше, чем у деферипрона (DFP). Деферазирокс обладает низким сродством к Fe(II). В биологической системе в физиологических условиях, в случае присутствия Fe(II) в растворе, деферазирокс его слабо связывает и превращает в стабильный комплекс [FeIII(L)2].

Деферазирокс высокоселективен в отношении Fe(III). Ранжирование по аффинности является типичным для селективных хелаторов железа: Fe (III)> Al (III) >> Cu (II) >> Zn (II)> Fe (II) >> Mg (II)> Ca (II).

Способность деферазирокса удалять железо из клеток изучалась на культивируемых кардиомиоцитах крысы, нагруженных железом. При прямом сравнении с DFO в клинически значимой концентрации до 80 мкмоль/л эффективность удаления радиоактивного железа была аналогичной для этих двух соединений. DFO в концентрациях 160 и 320 мкмоль/л более эффективно захватывал железо (снижение радиоактивности на 73 и 82%, соответственно), по сравнению с деферазироксом (снижение радиоактивности на 46 и 56%, соответственно).

***Фармакодинамика in vivo***

У крыс при пероральном введении деферазирокса в дозах 25, 50 и 100 мг/кг выведение железа в канюлированном желчном протоке происходило в течение первых трех часов после введения. Максимальная степень экскреции наблюдалась между 4 и 12 часами и была дозозависимой. Отмечено длительное действие деферазирокса, а именно в течение 30 часов после введения дозы 25 мг/кг и в течение 33 часов после введения доз 50 мг/кг и 100 мг/кг. Количество выделяемого железа в процентах от теоретической (стехиометрической) железосвязывающей способности вводимых доз 25, 50 и 100 мг/кг составили 18,3 ± 2%, 16,7 ± 6% и 14,6 ± 4 %, соответственно. При увеличении дозы наблюдали уменьшение эффективности с линейной зависимостью [37].

Чтобы определить источники хелатированного железа после перорального введения деферазирокса, было проведено сравнительное исследование на крысах с внутрибрюшинным введением DFO и пероральным введением деферазирокса с использованием зондов радиоактивного железа, селективных к гепатоцеллюлярным и ретикуло-эндотелиальным источникам эндогенного железа. Деферазирокс был более эффективным, чем DFO, особенно в отношении мобилизации железа из гепатоцеллюлярного пула. Под воздействием деферазирокса клиренс железа осуществлялся печенью с последующей экскрецией с жёлчью.

Потенциальная диссоциация комплексов [хелатор+железо] перед экскрецией изучалась на экспериментальной модели у крыс. После внутривенного введения крысам комплекса 59Fe[деферазирокс], полученного *in vitro*, 40% введенного 59Fe выводилось в течение 48 часов, в основном с фекалиями.

Способность деферазирокса снижать содержание железа в организме при состоянии перегрузки оценивали в эксперименте у крыс. Введение деферазирокса в дозе 59,7 мг/кг перорально (80 мкмоль железо-связывающего эквивалента (IBE)/кг) в течение 12 недель сравнивали с DFO (98,4 мг/кг) и деферипроном (62,5 мг/кг), что соответствовало 150 мкмоль IBE/кг. Эффективность деферазирокса (80 мкмоль кг IBE) была такой же, как и у DFO в дозе в 2 раза выше (150 мкмоль/кг IBE).

В эксперименте с мармозетками, метаболизм железа у которых отличается от грызунов (поглощение, пулы запаса, перемещения и экскреция), была создана перегрузка железом с помощью трех внутрибрюшинных инъекций декстрана железа, разделенных 14-дневным интервалом после каждой инъекции (200 мг/кг железа дважды, 100 мг/кг при третьей инъекции). Период уравновешивания после нагрузки составлял не менее 8 недель. За семь дней до и во время эксперимента мармозеток содержали на рационе с низким содержанием железа для снижения его фонового уровня в фекалиях.

После перорального введения деферазирокса в дозах 14, 28, 56 и 112 мг/кг выведение железа происходило в основном с фекалиями. Большое количество железа продолжало выводиться в период от 24 до 48 часов, особенно после введения двух более высоких доз. «Эффективная пероральная доза» (ЭД) определяется как доза, которая мобилизует 500 мкг железа на каждый килограмм массы тела, что соответствует уровню целевой суточной скорости мобилизации при проведении хелаторной терапии у пациентов с бета-талассемией, подвергшихся высокообъемной гемотрансфузии. ЭД у мармозеток составила около 22 мг/кг. Для деферазирокса в дозе 56 мг/кг (150 мкмоль/кг IBE) в условиях применения *in vivo* рассчитанная эффективность хелатирования железа (т.е. количество выделяемого железа в процентах от теоретической стехиометрической железосвязывающей способности) составляла 29%.

При введении деферазирокса самкам и самцам мармозеток перорально в дозах 20, 40 или 80 мг/кг однократно приводило к снижению содержание железа в печени у самцов в среднем на 70%, 87% и 95% соответственно. У самок снижение уровня железа в печени на 67% и 82% наблюдалось в группах, получавших 40 и 80 мг/кг деферазирокса, соответственно.

У самок, получавших 20 мг/кг деферазирокса, не наблюдалось снижения уровня железа в печени. У животных также не наблюдалось снижения содержания меди или цинка в печени. Концентрация железа в почках была снижена как у самок, так и у самцов, хотя и в меньшей степени, чем в печени. Снижение примерно на 30% у самок и 40% у самцов было отмечено только в группе, получавшей дозу 80 мг/кг. Лечение деферазироксом в течение 39 недель оказало очень незначительное влияние на содержание меди и цинка в почках.

Влияние деферазирокса (100 мг/кг один раз в день) и деферипрона (375 мг/кг/день, разделенные на три приема) на содержание железа в тканях сердца и печени было изучено у песчанок при создании перегрузки железом. Модель перегрузки на песчанках является наилучшей доступной моделью на животных [28]. Дозы хелаторов были эквивалентны 5-кратной клинической дозе, и они в одинаковой степени выводили избыток железа из тканей сердца. Деферазирокс выводит вдвое больше железа из печени по сравнению с деферипроном [30]. Эти данные были дополнительно подтверждены исследованиями *in vitro* на культивируемых кардиомиоцитах, в которых было продемонстрировано удаление избытка железа [31-33].

Деферазирокс является хелатором железа, подавляющим активность регуляторов фактора, индуцированного гипоксией (HIF) – белка пролилгидроксилазного домена (PHD) HIF и фактора ингибирования HIF (FIH). Эксперименты *in vitro* и *in vivo* показали, что хелаторы железа вызывают стабилизацию HIF-1α и индукцию его генов-мишеней [34, 35].

Деферазирокс отличается способностью проникать через клеточные мембраны, в том числе через гематоэнцефалический барьер, связывать железо в участках его накопления и выводить избыток в плазму без заметного влияния на насыщение железом трансферрина [36].

**3.1.3.** **Вторичная фармакодинамика**

Специальных исследований для оценки вторичной фармакодинамики при первичной регистрации не проводилось [37].

Одной из потенциальных мишеней для деферазирокса (DFX) может являться внутриклеточный кальций, [Ca2+], так как нарушение его регуляции играет важную роль в патофизиологии кардиомиопатии при перегрузке железом. Хотя известно, что хелаторы железа или антиоксиданты обладают кардиопротекторным действием, сравнение эффективности DFO, DFP, DFX, N-ацетилцистеина (NAC) или комбинации DFP+NAC в отношении гомеостаза [Ca2+] в кардиомиоцитах при хронической перегрузке железом никогда не исследовалось.

В эксперименте использовали самцов крыс Вистар. Было сформировано две группы, одна из которых получала обычный рацион, вторая - рацион с высоким содержанием железа (HFe) в течение 4 месяцев. Через 2 месяца крыс из группы HFe разделили на 6 подгрупп, которым вводили следующие препараты: DFO (25 мг/кг/день), DFP (75 мг/кг/день), DFX (20 мг/кг/день), NAC (100 мг/кг/день) или комбинацию DFP+NAC. Через 4 месяца происходило увеличение количества кальциевых каналов Т-типа, тогда как содержание Са2+-АТФазы в саркоплазматическом ретикулуме уменьшалось, что приводило к перегрузке железом и нарушению сердечного гомеостаза [Ca2+]. Все фармакологические вмешательства улучшали функцию саркоплазматического ретикулума. При этом DFO, DFP, DFX или NAC обладали аналогичной способностью улучшать гомеостаз [Ca2+]], и только комбинация DFP+NAC восстанавливала гомеостаз [Ca2+], что приводило к восстановлению функции левого желудочка у крыс с перегрузкой железом [38].

Таким образом, комбинация DFP+NAC была более эффективной, чем любая монотерапия в восстановлении сердечного гомеостаза [Ca2+], что приводило к восстановлению сократительной способности миокарда у крыс с перегрузкой железом.

Также была изучена эффективность деферазирокса в качестве терапевтического средства при FAS-индуцированном фульминантном гепатите на мышиной модели *in vivo* [28].

Мыши были разделены на четыре группы. В двух группах мышам вводили деферазирокс в дозе 10 мг/кг или дистиллированную деионизированную воду (DDW) два раза в день через желудочный зонд в течение 3 дней. Через 24 ч под анестезией эфиром всем мышам однократно вводили мышиные моноклональные анти-Fas-антитела хомяка Jo2, внутрибрюшинно в дозе 10 мг/мышь. В двух других (контрольных) группах мышам вводили деферазирокс или DDW, а после – иммуноглобулин (Ig) G хомяка в дозе 10 мг/мышь.

После инъекции анти-Fas-антитела хомяка Jo2, мыши, получавшие DDW, начинали погибать через 3 часа, через 12 часов наступила гибель всех животных. При гистопатологическом исследовании печени было выявлено тяжелое повреждение гепатоцитов при окраске срезов методом TUNEL, с массивным паренхиматозным кровоизлиянием, явившейся причиной смерти. Наличие TUNEL-позитивных ядер подтвердило, что повреждение гепатоцитов, вызванное Jo2, произошло в результате апоптоза. Образование в ядре маркера окислительного стресса 8-OHdG, выявляли иммуногистохимическим методом.

У мышей, которым предварительно вводили деферазирокс, наблюдалась хорошая выживаемость в течение 24 часов после инъекции Jo2, погибли только 2 из 6 мышей. При гистопатологическом исследовании выживших животных не было получено свидетельств Fas-индуцированного повреждения печени.

Все мыши контрольных групп, предварительно получавшие деферазирокс или DDW и инъекцию IgG, были живы через 24 часа, при этом никаких гистопатологических изменений в печени не наблюдалось.

Таким образом, в результате этого эксперимента было показано, что хелатирование железа деферазироксом оказывает гепатопротекторный эффект, и может являться потенциальным средством лечения пациентов с фульминантным гепатитом.

Также исследовалась гипотеза о том, что комбинация двух хелаторов – деферазирокса и деферипрона может быть более эффективной, чем монотерапия для удаления ртути из организма. Для проверки гипотезы в эксперименте крысы-самцы линии Вистар подвергались воздействию паров ртути в течение 2 недель, после чего у животных наблюдались клинические признаки интоксикации, такие как потемнение глаз, желтоватый оттенок шерсти, вялость, гипотоничность мышцы, возбудимость, слабость и выпадение шерсти, уменьшение массы тела у всех животных. Наибольшее количество ртути было обнаружено в почках и в кишечнике.

После хелаторной терапии в течение 2 недель после создания отравления было показано, что содержание ртути во всех тканях значительно снизились, а также уменьшилась выраженность клинических симптомов отравления. У животных, которым давали монопрепараты деферазирокса и деферипрона, наблюдались статистически значимые различия в пользу деферазирокса. При сравнении монотерапии и комбинации показана большая эффективность при сочетании деферазирокса и деферипрона [39].

Сходные результаты были получены в эксперименте при моделировании отравления солями хрома (VI). Хром (использовалась соль K2Cr2O7) вводили крысам-самцам ежедневно внутрижелудочно в течение 60 дней в дозах 15 и 30 мг/кг хрома (VI) на массу тела. Хелаторы деферазирокс и деферипрон вводили в течение 1 недели внутрижелудочно после экспозиции хромом в дозах 140 и 300 мг/кг массы тела, соответственно. В результате данного эксперимента было продемонстрировано, что комбинированная терапия деферазирокс+деферипрон усиливает элиминацию хрома из органов эффективнее, чем монотерапия каждым из веществ. Содержание железа при этом остается близким к норме, что подтверждает потенциальную нетоксичность двух веществ при их совместном применении [40].

В аналогичном эксперименте на крысах также была продемонстрирована большая эффективность комбинации деферазирокса и деферипрона при отравлениях солями кадмия [41].

**3.1.4. Фармакологическая безопасность**

**Влияние деферазирокса на ЦНС (центральную нервную систему)**

Влияние деферазирокса на ЦНС изучалось на мышах при введении препарата в дозах 100, 300 и 1000 мг/кг. У исследуемых животных наблюдалась кратковременная пограничная или слабая атаксия (от 0,5 до 6 часов после введения) [37], а также слабый тремор головы.

**Влияние деферазирокса на дыхательную систему**

Влияние деферазирокса на дыхательную систему изучалось на крысах при однократном введении препарата в дозах 100, 300 и 1000 мг/кг. Не было обнаружено влияния на частоту дыхания, дыхательный и минутный объемы [37].

**Влияние деферазирокса на почки**

У крыс в сознательном состоянии не наблюдали влияния деферазирокса на экскрецию натрия, калия, хлоридов, объем мочи в течение 6 ч после введения в дозе 1000 мг/кг.

**Влияние деферазирокса на ССС (сердечно-сосудистую систему)**

Результаты исследований влияния деферазирокса на ССС представлены ниже в таблице 3-1 [37].

**Таблица 3-1.** Результаты изучения влияния деферазирокса на сердечно-сосудистую систему.

| **Объект исследования** | **Тип исследования** | **Основные результаты, дозы** |
| --- | --- | --- |
| Изолированное предсердие морской свинки | *in vitro* | Повышение силы сокращений (100 мкмоль/л)  Снижение ЧСС (300 мкмоль/л) |
| Волокна Пуркинье овцы | *in vitro* | Снижение максимальной скорости деполяризации (>21 мкМ)  Снижение амплитуды деполяризации (>64 мкМ) |
| Сердце кролика | *in vitro* | Повышение потенциала действия (30 мкмоль/л) |
| hERG | *in vitro* | Не наблюдалось никаких нежелательных эффектов при введении испытуемых доз до  250 мкмоль/л |
| Анестезированные крысы | *in vivo*  (интрадуоденальный путь введения) | Не наблюдалось никаких нежелательных эффектов при введении однократных испытуемых доз до 1000 мг/кг |
| Собаки (телеметрия) | *in vivo*  (перорально) | Повышение ЧСС при введении дозы 300 мг/кг, без изменения QTc |

**3.1.5. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия**

При проведении разработки лекарственного препарата программой исследования не было предусмотрено изучение специфических лекарственных фармакодинамических взаимодействий [37].

Ранее в нескольких лабораторных исследованиях было показано, что накопление железа необходимо для роста и вирулентности грибов рода *Aspergillus* [47]. В тематических исследованиях были обнаружены доказательства того, что инвазивный аспергиллез легких (ИАЛ) у пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями связан с перегрузкой железом [42]. Также сообщалось, что повышенный уровень железа в костном мозге был независимым фактором риска развития ИАЛ у пациентов из группы высокого риска [43]. Следовательно, хелатирование железа может улучшить исход ИАЛ.

В мышиной модели легочного аспергиллеза была проведена попытка изучить потенциал комбинированной терапии деферазирокс+липосомальный амфотерицин B (LAmB) по сравнению с монотерапией LAmB.

В серии микроразведений были определены величины минимальной ингибирующей концентрации (МИК) и минимальной фунгицидной концентрации (МФК) деферазирокса для грибка рода *Aspergillus fumigatus*. Кроме того, была изучена эффективность деферазирокса отдельно или в сочетании с LAmB у мышей с ослабленным иммунитетом, инфицированных *A. fumigatus*, путем ингаляции.

В исследовании *in vitro* деферазирокс оказывал фунгицидное действие против *A. fumigatus* при МИК и МФК 25 и 50 мг/л, соответственно. Монотерапия деферазироксом умеренно увеличивала выживаемость мышей с ИАЛ. Комбинация деферазирокс+LAmB обладала синергизмом, при этом улучшала выживаемость и уменьшала грибковую нагрузку на легкие по сравнению с монотерапией. Таким образом, хелаторная терапия деферазироксом отдельно или в комбинации с LAmB была эффективна при лечении экспериментального ИАЛ у мышей. Необходимы дальнейшие исследования деферазирокса в качестве дополнительной терапии ИАЛ [44].

## 

## 3.2. Доклиническая фармакокинетика

Фармакокинетический и метаболический профили деферазирокса были охарактеризованы у мышей, крыс, мармозеток и собак. Исследования фармакокинетики (ФК) деферазирокса у мышей, крыс и мармозеток проводили после однократного перорального и однократного внутривенного введения препарата. Два исследования абсорбции деферазирокса у собак после перорального введения препарата в дозе 375 мг были проведены для изучения различий между лекарственными формами [45]. В таблице 3-2 представлены основные ФК-параметры деферазирокса после перорального и внутривенного введения крысам и мармозеткам [37].

**Таблица 3-2.** Фармакокинетические параметры у крыс и мармозеток после перорального/внутривенного введения деферазирокса [37].

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **При пероральном введении** | | |
| Параметр | Мармозетки (n=25) | Крысы (n=10) |
| AUC(0-72) (мкмоль\*ч/л)/(мг/кг)a | 8,72 | 2,71 |
| Cmax (мкмоль/л)/(мг/кг)a | 1,85 | 0,76 |
| Tmax (ч) | 0,5 | 0,5 |
| Биодоступностьb (% от дозы) | 88 | 32 |
| T1/2 (ч) | 0,7 (t1/2z 35)c | 0,8 |
| **При внутривенном введении** | | |
| Параметр | Мармозетки (n=10) | Крысы (n=10) |
| AUC (мкмоль\*ч/л)/(мг/кг)a | 9,96d | 8,45e |
| Vss (л/кг) | 8,1c | 0,64 |
| CL (мл/мин/кг) | 3,2 | 5,6 |
| T1/2 (ч) | 0,5(t1/2z 51)c | 0,7 |
| Примечание:  a Для перевода мкмоль\*ч/л и мкмоль/л в мкг\*ч/л и мкг/л, соответственно, соответствующее значение в таблице необходимо умножить на 373,37  b Расчет основан на значении общего деферазирокса = свободный деферазирокс + Fe[деферазирокс]2  c значение очень высокое, вероятно, из-за значительного вклада энтерогепатической рециркуляции, отмеченной в терминальной фазе выведения через 8 часов  d AUC(0,083-72ч)  e AUC(0,083-24ч) | | |

***Абсорбция***

Деферазирокс после однократного перорального введения быстро всасывался у мышей, крыс и мармозеток. При введении в максимальной дозе у мышей (300 мг/кг) и крыс (100 мг/кг) наблюдалось замедление всасывания и распределения. Максимальная концентрация препарата в плазме крови (Cmax) достигалась через 8 часов после введения.

При анализе кинетики связывания деферазирокса *in vitro* в исследованиях транспорта в монослое клеток Caco-2 показано значение Km около 14 мкмоль/л и максимальный поток, опосредованный переносчиком (Jmax) 94 нмоль/мин\*см2.

Исследования с использованием ингибиторов оттока ионов (верапамил, циклоспорин А, пробенецид, иматиниб) показали, что деферазирокс, скорее всего, является субстратом белков MRP2 или MXR (также называемый BCRP, белок устойчивости к раку молочной железы).

На ооцитах *Xenopus laevis* после введения кРНК были изучены транспортные системы, участвующие в захвате деферазирокса (ICL670) с помощью переносчиков. Были протестированы человеческие полипептиды, транспортирующие органические анионы OATP1A2 (ген: SLC21A3, также называемый hOATP1), OATP1B1 (ген: SLC21A6, также называемый hOATP2), OATP1B3 (ген: SLC21A8, также называемый hOATP8) или ген-переносчик органических катионов человека: SLCT221 (ген-переносчик органических катионов человека) при концентрациях деферазирокса от 1 до 100 мкмоль/л. При этом наблюдали дозозависимое линейное увеличение захвата деферазирокса ооцитами с кРНК и контрольными ооцитами в данном диапазоне концентраций.

Данные, полученные на очищенных мембранных везикулах из клеток насекомых или млекопитающих, экспрессирующих высокие уровни белков-переносчиков ABC человека, указывают на взаимодействие деферазирокса с белками MXR (BCRP) и «откачивающей помпой» MRP2 (белок, связанный с множественной лекарственной устойчивостью), говорят о том, что деферазирокс активно транспортируется этими белками-переносчиками, хотя с явно более высоким сродством к MXR (~ 8 раз), чем к MRP2.

Напротив, не наблюдалось транспорта, обусловленного «откачивающим» белком MDR1 (P-gp). В эксперименте было показано, что деферазирокс ингибирует эндогенные субстраты этих переносчиков: транспорт [3H]LTC4 (лейкотриен C4) и [3H]E1S (эстрадиол 17β-D-глюкуронид), опосредованный MRP2 (IC50≈50 мкмоль/л) и MXR (IC50≈1 мкмоль/л), соответственно.

Биодоступность деферазирокса изучали на самцах собак породы бигль, сравнивая три пероральные формы (A и B: диспергируемые таблетки, C: саше) с препаратом сравнения в форме для внутривенного введения (D: раствор PEG 400). В дополнительном фармакокинетическом исследовании форма, предназначенная для клинического исследования [делимая на 4 части диспергируемая таблетка общей массой 1 г, содержащая 250 мг деферазирокса] сравнивалась с составом из промышленной серии, предназначенным для продажи [диспергируемая таблетка общей массой 850 мг, содержащая 250 мг деферазирокса]. Пероральная биодоступность 10 мг/кг деферазирокса (ICL670) составляла приблизительно 100% от введенной дозы [37].

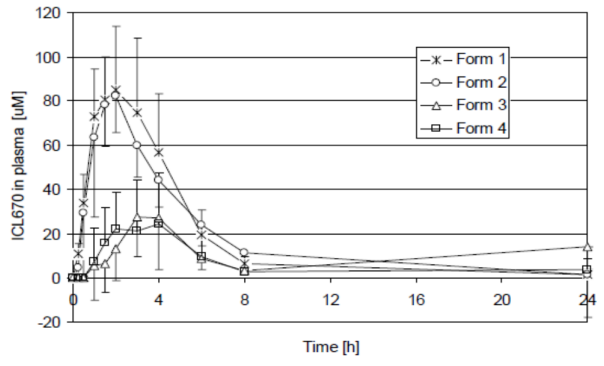
Два исследования абсорбции и биодоступности деферазирокса (исследование 0900739 и исследование 1000323) были проведены на собаках, при однократной дозе 375 мг. Целью этих исследований было изучить ФК ICL670 после перорального приема разных лекарственных форм, их сравнения с использующимися на тот момент таблетками диспергируемыми и выбора фармацевтической формы.

У собак, получавших пентагастрин, таблетка ICL670 без энтеросолюбильного покрытия показала аналогичное воздействие по сравнению с продаваемыми диспергируемыми таблетками [45]. Результаты исследования 0900739 представлены в таблице 3-3 и на рисунке 3-2.

**Таблица 3-3.** Фармакокинетические параметры после однократного перорального приема деферазирокса в дозе 375 мг (исследование 0900739) [45].

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Вид** | **Способ введения и доза (мг/кг)** | | **Tmax (ч)** | **Cmax (мкмоль/л)** | **AUC(0-48) (мкмоль\*ч/л)** | **Относительная биодоступность (%)\*** |
| Самцы собак, предварительно получавших пентагастрин, 8 животных в группе | Однократная пероральная доза в виде суспензии таблеток (форма 1) или таблетки с покрытием (формы 2, 3, 4)  Доза 375 мг | Форма 1 | 1,75 | 92 ± 24 | 442 ± 164 | 100 |
| Форма 2 | 1,75 | 92 ± 18 | 454 ± 52 | 113 ± 35 |
| Форма 3 | 4 | 40 ± 32 | 423 ± 659 | 101 ± 151 |
| Форма 4 | 2 | 37 ± 24 | 210 ± 124 | 48 ± 30 |
| Примечание:  \* Биодоступность в отношении формы 1;  Форма 1: коммерческие диспергируемые таблетки, дозировка 125 мг и 250 мг;  Форма 2: таблетки без энтеросолюбильного покрытия, гидроксипропилметилцеллюлоза (ГМПЦ) в качестве связующего, дозировка 375 мг;  Форма 3: таблетки с энтеросолюбильным покрытием, ГМПЦ в качестве связующего, дозировка 375 мг;  Форма 4: таблетки с энтеросолюбильным покрытием, влажная грануляция, поливинилпирролидон (ПВП) в качестве связующего, дозировка 375 мг. | | | | | | |

**Рисунок 3-2.** Средние ( ± стандартное отклонение) концентрации (мкМ, эквивалентно мкмоль/л) ICL670 в плазме самцов собак породы бигль (n = 8).



Исследование 1000323 (Табл. 3-4, Рис. 3-3) представляло собой перекрестное фармакокинетическое исследование ICL670 после однократного перорального приема у ненаивных собак породы бигль, предварительно получавших пентагастрин.

При использовании различных лекарственных форм средняя Cmax достигалась через 2 часа после введения. Максимальная экспозиция и относительная биодоступность была достигнута при использовании состава D в Период 4 (гранулы без энтеросолюбильного покрытия), минимальная экспозиция и минимальная биодоступность были получены после введения состава C (гранулы без энтеросолюбильного покрытия) в Период 3.

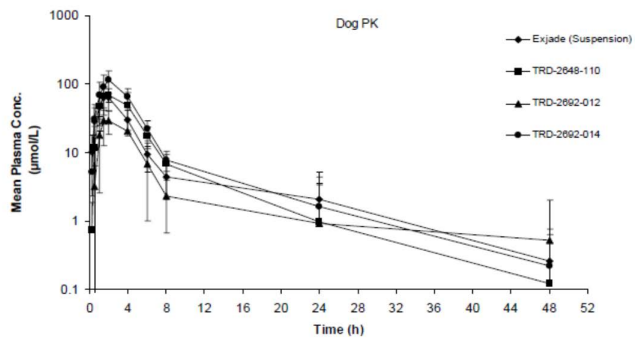
Межиндивидуальные различия в отношении Cmax и AUC были умеренными и схожими для разных составов.

По сравнению с продаваемыми таблетками, лекарственная форма ICL670 в виде гранул без энтеросолюбильного покрытия, состав D, обладала более высокой относительной биодоступностью; лекарственная форма в виде гранул с энтеросолюбильным покрытием, состав B, обладала аналогичной биодоступностью, а лекарственная форма в виде гранул без энтеросолюбильного покрытия, состав C, обладала более низкой относительной биодоступностью [45].

**Таблица 3-4.** Фармакокинетические параметры после однократного перорального приема деферазирокса (исследование 1000323) [45].

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Вид** | **Способ введения и доза (мг/кг)** | | **Tmax (ч)** | **Tlast \* (ч)** | **Cmax (мкмоль/л)** | **AUC(0-48) (мкмоль\*ч/л)** | **Относительная биодоступность (%)\*\*** | **Клинические симптомы** |
| Самцы собак, предварительно получавших пентагастрин, 8 животных в группе | Однократная пероральная доза в виде суспензии таблеток (период 1) или гранул с (периоды 2, 3, 4)  Доза 375 мг | Период 1 | 1,75 | 24 | 74 ± 15 | 311 ± 77 | 100 | Нет эффекта |
| Период 2 | 1,75 | 8 | 80 ± 14 | 349 ± 126 | 115 ± 28,1 | Влажный стул у 1 собаки |
| Период 3 | 2 | 8 | 36 ± 18 | 149 ± 89 | 52 ± 22,4 | Нет эффекта |
| Период 4 | 2 | 8 | 117 ± 36 | 502 ± 134 | 169 ± 48,3 | Влажный стул у желеобразные выделения у 1 собаки |
| Примечание:  \* Tlast – время забора последнего биообразца;  \* Биодоступность в отношении формы 1;  Период 1: супензия диспергируемых таблеток, дозировка 125 мг и 250 мг (состав А);  Период 2: гранулы с энтеросолюбильным покрытием, минитаблетки (состав B);  Период 3: таблетки без энтеросолюбильного покрытия, мультичастицы (состав С);  Период 4: таблетки без энтеросолюбильного покрытия, мультичастицы (состав D). | | | | | | | | |

**Рисунок 3-3.** Профили средней ( ± стандартное отклонение) концентрации ICL670 в плазме после перорального приема (375 мг/собака) у самцов собак породы бигль [45].



Влияние корма на фармакокинетику деферазирокса изучали на собаках (дозировка 125 мг, доза 12 мг/кг). Одной группе до приема предварительно вводили эмульсию масла в воде (козье молоко), другой группе - масло (глицериды кукурузного масла). Контрольная группа оставалась голодной.

Энтерогепатическая рециркуляция деферазирокса и его метаболитов была исследована на самцах крыс, подвергнутых канюлированию желчных протоков. Первая группа получала 14С-меченный деферазирокс внутривенно в дозе 10 мг/кг. В течение 6 и 24 часов после введения 61,5 и 78,2% радиоактивности, соответственно, было обнаружено в желчи. Вторая группа получала желчь от крыс-доноров из первой группы в виде инфузии в двенадцатиперстную кишку. Общая средняя радиоактивность [14C] деферазирокса в желчи, моче и теле составляла 39% от введенной путем инфузии радиоактивности [37].

***Распределение***

Связывание деферазирокса с белками плазмы *in vitro* изучали на мышах, крысах, кроликах, собаках и мармозетках. Связывание с белками плазмы [14C]-меченного деферазирокса, а также его комплекса c железом составило от 98,2 до 99,6%. Количество несвязной фракции у крыс, собак, кроликов, мышей и мармозеток составило 0,9-1,8%.

Связывание деферазирокса при его концентрации от 10 до 105 мкг/мл (27-281 мкмоль/л) с сывороточным альбумином человека (40 г/л) *in vitro* составило 98-99%. Связывание с α1-кислым гликопротеином было умеренным и снижалось с 85% до 8% при повышении концентрации деферазирокса от 0,5 до 105 мкг/мл. Связывание с γ-глобулинами было незначительным. Распределение в плазме крови составляло у мышей от 70% до 85%, у кроликов от 78% до 93% [37].

После перорального введения самцам крыс-альбиносов [14C]-меченного деферазирокса в дозе 100 мг/кг, максимальная концентрация препарата в тканях была достигнута через 4 часа. Самые высокие концентрации препарата наблюдались в печени (765 нмоль/г) и коре почек (631 нмоль/г). Концентрация в мозге составила 245 нмоль/г, в крови - 213 нмоль/г. Объем распределения составил от 0,18 до 0,98 л/кг у мышей, крыс и собак, и 8,1 л/кг у мармозеток. Клиренс в плазме у животных составил от 2,9 до 8,0 мл/мин/кг. Объем распределения комплекса железа составил 0,086 л/кг у крыс, клиренс в плазме составил 3,9 мл/мин/кг [37].

В другом исследовании, беременным крысам вводили однократную пероральную дозу [14C]-меченного деферазирокса в дозе 30 мг/кг на 13 и 17 дни беременности. На день 13 между 1 и 24 часами после введения препарата средние концентрации [14C]-меченного препарата у плода были в 12-26 раз ниже, чем в материнской крови. На 17 день через 2 часа после введения препарата средние концентрации [14C]-меченного препарата у плода были примерно в 6 раз ниже, чем в материнской крови [37].

Беременным кроликам перорально вводили однократную дозу 40 мг/кг [14C]-меченного деферазирокса на 17 день беременности. Через 24 часа после введения концентрации [14C]-меченного деферазирокса у плода составляли 1-2% от концентрации, обнаруженной в плазме матери [37].

После однократного перорального введения [14C]-меченного деферазирокса в дозе 10 мг/кг самкам крыс в период лактации, Cmax в плазме и молоке наблюдалась через 0,5 ч [37].

***Метаболизм***

Метаболизм *in vitro* [14C]-меченного деферазирокса был исследован с использованием микросом печени крыс, кроликов, собак, мармозеток и человека. Метаболизм деферазирокса был качественно сопоставимым в микросомах печени крыс, кроликов, мармозеток и человека. Четыре метаболита были обнаружены и идентифицированы как M1, M2, M4, M5 методом жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (ЖХ-МС) и жидкостной хроматографии с ядерно-магнитным резонансом (ЖХ-1H-ЯМР). Эти метаболиты также были обнаружены в виде конъюгатов с глюкуроновой кислотой в желчи и в виде агликонов в кале крыс и мармозеток.

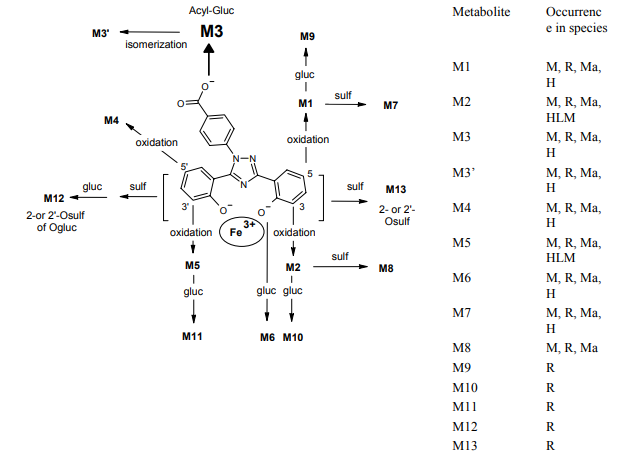
Окислительный метаболизм деферазирокса был быстрым у кроликов и мармозеток и медленным в микросомах печени крыс и человека. Комплекс Fe-[деферазирокс]2 дает сходные метаболиты в микросомах печени у мармозеток, что указывает на то, что образование комплекса деферазирокса с железом не оказывает значительного влияния на метаболизм деферазирокса *in vitro*. После инкубации с рекомбинантными изоферментами цитохрома P450 человека образование метаболитов в основном катализируется CYP1A1 и CYP1A2 (метаболиты M1 и M2) и CYP2D6 (метаболиты M4 и M5). Окислительный метаболизм деферазирокса посредством CYP1A2 происходит, в 6-8 раз более интенсивно, чем посредством CYP2D6.

Прямое глюкуронирование деферазирокса исследовали *in vitro* с использованием микросом печени человека в присутствии уридиндифосфата глюкуроновой кислоты (UDPGA). Конъюгация глюкуроновой кислоты также была исследована в панели рекомбинантных изоферментов UGT человека, продуцируемых мембранами клеток насекомых. Прямое глюкуронирование деферазирокса катализируется преимущественно UGT1A1 (Km=52,1 мкмоль/л) и UGT1A3 (Km=72,6 мкмоль/л), что суммарно составляет около 95% общего количества глюкуронида. Незначительные вклад вносят UGT1A7 и UGT1A9. Следовая активность наблюдалась у UGT1A4, UGT1A6, UGT1A8, UGT1A10, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15 и UGT2B17.

Образование ацил-глюкуронида (M3) является важным путем биотрансформации в гепатоцитах человека и крыс (50 мкмоль/л, время инкубации 3 часа). Кроме того, наблюдалось образование M7 (5-O-сульфатный метаболит) и M4 (5’-гидроксиметаболит). M6 (метаболит 2-O-глюкуронида) обнаружен только в гепатоцитах человека. Метаболиты M3, M4, M6 и M7 также обнаруживались в желчи у крыс с канюлированными желчными протоками на протяжении 48 ч после внутривенного введения в дозе 10 мг/кг.

*In vivo* метаболизм [14C]-меченного деферазирокса изучали на мышах (10 мг/кг - в/в, 10 и 300 мг/кг - перорально), крысах (10 мг/кг - в/в, 10 и 100 мг/кг - перорально) и мармозетках (10 мг/кг - в/в; 25 мг/кг - перорально). Как было показано, у всех видов животных, основными метаболическими путями являются гидроксилирование, глюкуронирование и сульфатирование. Метаболические пути деферазирокса представлены на рисунке 3-4 [37].

**Рисунок 3-4.** Метаболические пути деферазирокса у животных и человека [37].



Примечание:

Acyl-Gluc: ацил-глюкуронид, деферазирокса; gluc: O-конъюгат с глюкуроновой кислотой; sulf: O-конъюгат с серной кислотой; Fe3+: расположение иона Fe3+ в комплексе Fe-(деферазирокс)2;

M: мышь; R: крыса; Ma: мармозетка ; H: человек; HLM: микросомы печени человека.

У мышей и крыс, в зависимости от дозы и пути введения, деферазирокс составлял 80-95% от 14C-AUC0-8h. У мышей системное поступление деферазирокса составляло 66-81% по 14C-AUC0-24h. На ацил-глюкуронид (M3) и 2-O-глюкуронидный метаболит деферазирокса (M6) приходилось 2,9–13,3% и 1,0–5,8% от системного поступления, соответственно. В плазме мармозеток (25 мг/кг, перорально) системное поступление деферазирокса по 14C-AUC0-24ч составляло 23%. Кроме того, в плазме присутствовали ацил-глюкуронид (M3) в количестве примерно 27% от введенной дозы радиоактивности, метаболит 5-O-глюкуронид (M7) - 20% и 2-O-глюкуронидный метаболит деферазирокса (M6) - примерно 2%.

***Выведение***

Первая фаза элиминации [14C]-деферазирокса у мышей происходила примерно за 0,5 ч (10 мг/кг, в/в) и за 1,9 ч у мармозеток (25 мг/кг, перорально). У самцов собак после однократного введения деферазирокса (11-14 мг/кг перорально), период полувыведения (T1/2) составил около 1-3 часов. У мармозеток конечные периоды полувыведения деферазирокса и [14C]-радиометки составили 35 и 42 часа, соответственно, после перорального введения и 51 и 41 час, соответственно, после внутривенного введения. После внутривенного введения 10 мг/кг 14С-меченого комплекса Fe[деферазирокс]2 самцам крыс-альбиносов, концентрации радиометки в плазме снижалась с начальным периодом полувыведения около 0,5 ч (диапазон: 0,5-2 ч) [37].

Независимо от пути введения у всех исследованных видов животных выведение деферазирокса происходило преимущественно через желчь/кал и практически завершалось через 3 (мыши) или 7 дней (крысы, мармозетки). У крыс 58-76% дозы выводилось с желчью. Почечная экскреция составляла менее чем 12% от дозы. После введения высоких пероральных доз (до 300 мг/кг) самцам мышей отмечалось повышение почечной экскреции (18% введенной дозы) и замедление экскреции радиометки, что соответствовало задержке элиминации радиоактивности из системной циркуляции.

Деферазирокс, его комплекс с железом и метаболиты деферазирокса представляют собой моно-, ди- или трианионные молекулы. Их элиминация из системного кровотока, скорее всего, регулируется анионными транспортными системами, в основном в печени [37]. Выведение [14C]-деферазирокса (10 мг/кг, внутривенно) и его метаболитов с желчью, нарушалось у TR--крыс, дефицитных по белку Mrp2, с канюлированными желчными протоками (белок-транспортер Mrp2 у крыс соответствует белку, ассоциированному с множественной лекарственной устойчивостью у людей MRP2), хотя около 43% дозы все же выводилось с желчью.

Экскрецию железа с мочой и желчью анализировали после однократного внутривенного введения деферазирокса без радиометки (50 мг/кг), или его метаболитов M1 или M2. Способность деферазирокса удалять избыток железа у крыс была в 6 раз выше, чем у двух метаболитов.

**3.2.1.** **Фармакокинетические лекарственные взаимодействия**

В исследованиях *in vitro* деферазирокс слабо ингибировал активность цитохрома P450 со значениями IC50 в диапазоне от 100 до >500 мкмоль/л. Деферазирокс частично неконкурентно ингибировал глюкуронирование ацетаминофена в микросомах печени человека (Ki=204,8 мкмоль/л). Гидроксимочевина была предложена в качестве потенциального ингибитора метаболизма деферазирокса в пулированных микросомах печени человека с NADPH и UDPGA в качестве кофакторов метаболизма цитохрома P450 и UGT, соответственно. Было показано, что метаболизм [14C]-деферазирокса (50 мкмоль/л) не ингибировался гидроксимочевиной в концентрациях от 0,01 до 5 ммоль/л. Не наблюдалось активации и ингибирования белков множественной лекарственной устойчивости (MDR) MDR1, MXR или MRP2 при концентрациях гидроксимочевины до 100 мкмоль/л. Маркерные лиганды для двух главных сайтов связывания лекарственных веществ с альбумином, варфарин (1 и 5 мкг/мл) и диазепам (0,1 и 1 мкг/мл), замещались в слабой степени деферазироксом и комплексом Fe-[деферазирокс]2 (5 и 100 мкг/мл, соответственно) [37].

**3.2.2. Прочие фармакокинетические исследования**

В открытых литературных источниках дополнительных исследований фармакокинетики деферазирокса не представлено [45, 37].

## 3.3. Токсикологические исследования

### 3.3.1. Токсичность при однократном введении

Токсичность деферазирокса при однократном введении изучалась на мышах и крысах. Животным деферазирокс вводили перорально в дозах до 1000 мг/кг, либо внутривенно в дозах до 150 мг/кг и до 75 мг/кг, соответственно. При пероральном введении значение минимальной дозы, вызывающей летальный исход, составило 1000 мг/кг у мышей и 500 мг/кг у крыс. При внутривенном введении значение минимальной дозы, вызывающей летальный исход, составило 150 мг/кг у мышей и >75 мг/кг у крыс. Наблюдалось патологическое окрашивание мочи, снижение массы тела как без изменения, так и при снижении потребления корма. У значительного количества мышей смерть наступала сразу после внутривенного введения, но обычно наблюдалась в последующие дни (дни 2-9) [37].

### 3.3.2. Токсичность при многократном введении

**Исследования на крысах**

Деферазирокс перорально вводили крысам Han Wistar с нормальным содержанием железа и крысам с перегрузкой железом (n=10 на группу/пол) в дозах 0 и 100 мг/кг. Клиническими признаками интоксикации у самцов в группе без перегрузки железом были седация, птоз, пилоэрекция, обесцвечивание кала, диарея, затрудненное дыхание и хроморинорея. У самок в данной группе не было обнаружено никаких признаков токсичности. Гематологические признаки токсичности во всех исследуемых группах были представлены повышением уровня протопорфирин-цинка, снижением числа тромбоцитов и уровня гемоглобина. В анализе мочи выявлен слегка сниженный клиренс креатинина во всех группах. После введения деферазирокса концентрация железа в печени/почках была снижена на 47-81% в группе крыс без перегрузки железом в сравнении с контрольной группой крыс без перегрузки железом и на 16-46% в группе крыс с перегрузкой железом в сравнении с контрольной группой крыс с перегрузкой железом. Деферазирокс был нефротоксичен при введении в дозе 100 мг/кг/день, при этом степень проявлений была меньше в группе животных, у которых предварительно не создавалась перегрузка железом. Содержание железа в почках и печени через 4 недели после введения деферазирокса была выше у животных с перегрузкой железом чем у животных контрольной группы без перегрузки железом (17-кратное повышение у самцов и 10-кратное повышение у самок) [37, 46].

В другом исследовании на крысах, деферазирокс перорально вводили крысам Wistar Hannover (n=16 на группу/пол) в суточных дозах 10, 30 и 100 мг/кг в течение 4 недель. Токсические эффекты, связанные с введением препарата, были обнаружены при введении дозы 100 мг/кг. Наблюдались следующие эффекты: летальные исходы, уменьшение среднего объема клеток, уровня гемоглобина, среднего корпускулярного гемоглобина и гематокрита, увеличение ширины распределения эритроцитов, уменьшение в сыворотке железа с сопутствующим увеличением общей и ненасыщенной железосвязывающей способности, уменьшение рН мочи, снижение содержания железа в печени и почках во всех испытуемых дозах, поражение желудка, кровотечения в кишечнике, воспаление мочевого пузыря и лимфоузлов, снижение массы надпочечников и тимуса, некроз почек, вакуолизация надпочечников, очаговая дегенерация, воспаление и миокардит в области сердца, эрозия, кровоизлияние и/или воспаление в желудке и кишечнике, некроз в тимусе и селезенке. Большинство связанных с введением препарата эффектов были обратимы к концу 4-недельного периода восстановления [37, 46].

В 4-недельном исследовании на самцах крыс, получавших стандартный рацион, была получена плохая переносимость животными суточной дозы деферазирокса 100 мг/кг/день перорально, проявлявшаяся летальностью, снижением массы тела и потребления пищи, гистопатологическими изменениями в почках, надпочечниках и желудке. Деферазирокс в той же дозе хорошо переносился животными, получавшими корм с добавлением железа, при отсутствии каких-либо признаков токсичности.

В 26-недельном исследовании токсичности при внутрижелудочном введении на крысах линии Wistar Hannover (20 или 30/пол/группу) деферазирокс вводили в суточных дозах 30, 80 и 180 мг/кг. Эти животные также получали рацион с добавлением железа. Было сформировано две контрольные группы: в первой животные получали рацион с добавлением железа; во второй – стандартный рацион для грызунов. Хроническое внутрижелудочное введение крысам деферазирокса во всех дозах вызывало фармакологические и/или токсикологические эффекты. Доза 180 мг/кг/день превышала максимально переносимую дозу, о чем свидетельствовала гибель животных, вызванная тестируемым препаратом. Деферазирокс в дозе ≥ 80 мг/кг/день вызывал явные гистопатологические изменения о стороны глаз и желудка, а в дозе 180 мг/кг/день – в почках, надпочечниках и селезенке. Все изменения были частично обратимыми, за исключением развития катаракты. Деферазирокс в дозе 30 мг/кг/день вызывал развитие минимальных клинических признаков интоксикации, изменение массы органов и появление ранних лентикулярных изменений. Уровень NOAEL для самок соответствовал дозе деферазирокса 30 мг/кг/день и не был достигнут для самцов.

**Исследования на мармозетках**

В двухнедельном исследовании токсичности при многократном пероральном введении мармозетки были разделены на три группы, состоящие из 2 самцов и 2 самок каждая. Деферазирокс вводили в дозах 100, 200 и 400 мг/кг/день. Наблюдали повреждающее действие на почки в виде кортикальной проксимальной канальцевой вакуолизации эпителия и изменения в виде повышения концентрации железа в плазме и увеличения его экскреции с мочой. NOAEL в данном исследовании составил 100 мг/кг/день деферазирокса, что соответствует Cmax 235 мкмоль/л у самцов и 129 мкмоль/л у самок [37, 46].

В ходе двухнедельного исследования токсичности при пероральном введении деферазирокс или контрольный препарат последовательно давали мармозеткам с исходной перегрузкой железом. Группа из 10 самцов и 10 самок получала деферазирокс в дозе 400 мг/кг/день в течение 14 дней. При микроскопическом исследовании не было выявлено изменений в почках, связанных с воздействием деферазирокса. Доза деферазирокса, соответствующая уровню NOAEL составила 400 мг/кг/день, что для Cmax соответствует 195 мкмоль/л у самцов и 214 мкмоль/л у самок [37, 46].

В 4-недельном исследовании токсичности при пероральном введении деферазирокса в дозе 130 мг/кг/день у самцов мармозеток отмечались изменения в почках, печени и желчном пузыре. Через 4 недели восстановительного периода единственным оставшимся изменением было небольшое количество белковых цилиндров в почечных кортикальных канальцах у одного самца. По мнению исследователей, NOAEL составляет 65 мг/кг/день для самцов и 130 мг/кг/день для самок [37, 46].

В 4-недельном исследовании вкусовых предпочтений и токсичности на мармозетках две группы животных, в каждой из которых было по 2 самца, получали деферазирокс в дозе 200 мг/кг/день. Одна группа получала обычный рацион, другая – корм с добавкой железа. Одна из контрольных групп также получала обычный рацион, а другая – корм с добавкой железа. Переносимость деферазирокса у животных, получавших корм с добавлением железа, была хуже, чем у животных, получавших нормальный рацион. Концентрация общего деферазирокса в плазме у выжившего животного, получавшего рацион с добавлением железа, была ниже, чем у двух животных, получавших нормальный корм (Cmax 78,8 мкмоль/л против 194 мкмоль/л у самцов и 662 мкмоль/л против 2266 мкмоль/л у самок) [37, 46].

В 39-недельном исследовании токсичности при многократном пероральном введении мармозетки были разделены на группы, в каждой из которых было 4 самца и 4 самки, деферазирокс вводили в дозах 20, 40 и 80 мг/кг/день и в дозе 5 мл/кг, ежедневно. Дополнительной группе мармозеток вводили деферазирокс в дозе 80 мг/кг/день + добавку с железом. В группе, которой вводили деферазирокс в дозе 80 мг/кг/день наблюдались, следующие токсические эффекты: снижение массы тела, снижение аппетита, что повлекло преждевременную эвтаназию 3 животных. Наблюдалось заметное истощение запасов железа в печени и почках при введении деферазирокса во всех испытанных дозах, за исключением самок, которым деферазирокс вводили в дозе 20 мг/кг/день. Токсические эффекты в группе при введении деферазирокса в дозе 40 мг/кг/день были минимальными [37, 46].

Сводная таблица результатов исследований токсичности деферазирокса при многократном введении крысам и мармозеткам представлена ниже.

**Таблица 3-5.** Сводная таблица результатов исследований токсичности деферазирокса при многократном введении крысам и мармозеткам.

| **Продолжительность /номер исследования** | **NOAEL**  **(мг/кг)** | **Пол** | **AUC0-24**  **(мкмоль∙ ч/л)** | **Cmax (ммоль/л)** | **Кратность воздействия** | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **AUC0-24** | **Cmax** |
| 4-недельное исследование на крысах  [974080] | 10 | самцы | 25,8 | 6,43 | 0,02 | 0,05 |
| 10 | самки | 27,6 | 13,1 | 0,02 | 0,11 |
| 4-недельное исследование на крысах  [987066] | 100 | самцы | 1095 | 276 | 0,78 | 2,3 |
| - | самки | - | - | - | - |
| 26-недельное исследование на крысах  [987037] | 30 | самцы | 98 | 19,5 | 0,07 | 0,16 |
| 30 | самки | 166 | 72,3 | 0,12 | 0,60 |
| 2-недельное исследование на мармозетках  [971974] | 100 | самцы | - | 235 | - | 1,04 |
| - | самки | - | 129 | - | 1,07 |
| 4-недельное исследование на мармозетках  [974194] | 65 | самцы | 520 | 92,7 | 0,37 | 0,77 |
| 130 | самки | 541 | 72,6 | 0,38 | 0,60 |
| 39-недельное исследование на мармозетках  [982027] | 40 | самцы | 164 | 32,0 | 0,12 | 0,27 |
| 40 | самки | 195 | 37,0 | 0,14 | 0,31 |

### 3.3.3. Генотоксичность

Результаты тестов на генотоксичность *in vitro* были отрицательными (тест Эймса, тест хромосомных аберраций). Летальные для крыс без перегрузки железом дозы деферазирокса вызывали образование микроядер *in vivo* в костном мозге, но не в печени. У крыс, предварительно перегруженных железом, подобных и других эффектов не наблюдалось. Результаты проведённых исследований генотоксичности представлены в таблице 3-6 [37].

**Таблица 3-6.** Результаты исследований генотоксичности деферазирокса.

| **Тип исследования** | **Объект исследования** | **Доза/**  **Диапазон доз / Система метаболической активации** | **Результат** |
| --- | --- | --- | --- |
| **Исследования *in vitro*** | | | |
| Тест Эймса (GLP) | *S. typhimurium* TA1535, TA97a, TA98, TA100, TA102 | До 5000 мкг/пл  +/- S9 | Отрицательный |
| Тест хромосомных аберраций | лимфоциты периферической крови человека | До 143,0 мкг/мл  +/- S9 | Отрицательный |
| **Исследования *in vivo*** | | | |
| Костный мозг  Микроядерный тест (GLP) | Крысы | 50, 158, 500 мг/кг | положительный результат при  500 мг/кг |
| Костный мозг  Микроядерный тест | Крысы | А - 500 мг/кг продолжительность до 10 дней;  B - 500 мг/кг в комбинации с железом | A: положительный после 1, 2, 3  дней; отрицательный после 6 и  10 дней  B: положительный |
| Костный мозг  Микроядерный тест (GLP) | Крысы с перегрузкой железа  (40 мг/кг  ip-Fe дважды в  неделю) | 300 или 500 мг/кг | Отрицательный |
| Микроядерный тест печени (GLP) | Крысы | 200, 350 или 500 мг/кг | Отрицательный |

### 3.3.4. Канцерогенность

В 104-недельном исследовании канцерогенности, деферазирокс перорально вводили крысам в дозах 0 (контрольная группа), 0 (железо), 25, 50 и 100 мг/кг/день. Эти дозы были впоследствии снижены до 15, 30 и 60 мг/кг/день, начиная с 29-го дня. По окончании исследования у самцов выживаемость составила 72-84%, у самок – 58-68%. Не было обнаружено никаких статистических различий в выживаемости между контрольными группами и группами, получавшими деферазирокс. Не наблюдалось никаких неопластических и опухолевых патологических изменений, связанных с введением деферазирокса. На основе степени истощения тканевых запасов железа при соответствующем увеличении концентрации железа в сыворотке максимально переносимая доза составила 100→60 мг/кг/день [37, 46].

В 26-недельном исследовании канцерогенности у мышей, гетерозиготных по p53, деферазирокс перорально вводили самцам (n=25) в суточных дозах 0 (корм с добавлением железа), 0 (стандартный корм), 20, 100 и 200 мг/кг/день (корм с добавлением железа) и 30 мг/кг/день (стандартный корм), и 25 самкам в суточных дозах 0 (корм с добавлением железа), 0 (стандартный корм), 30, 100 и 300 мг/кг/день (корм с добавлением железа) и 100→60 мг/кг/день (стандартный рацион, снижение дозы на 50-й день). Чрезмерной летальности в данном исследовании не наблюдалось. Причиной смерти было поражение желудка и почек, связанное с воздействием препарата. Канцерогенного потенциала у деферазирокса в данном исследовании не было зафиксировано [37, 46].

### 3.3.5. Репродуктивная и онтогенетическая токсичность

В исследовании фертильности и раннего эмбрионального развития на крысах деферазирокс вводили перорально ежедневно в дозах 7,5, 25 и 75 мг/кг самцам и самкам крыс. Деферазирокс не оказывал влияния на количество сперматозоидов, подвижность спермы и фертильность у самцов, не наблюдалось никаких связанных с введением препарата эффектов у самок при введении всех испытуемых доз [37, 46].

В другом исследовании на самках крыс (n=25) деферазирокс вводили в дозах от 10 до 100 мг/кг. При введении максимальной исследуемой дозы (100 мг/кг) наблюдались следующие эффекты: летальные исходы с ассоциированными поражениями желудочно-кишечного тракта, снижение аппетита, снижение массы тела, увеличение количества эмбрионов с вариациями в развитии скелета без явных признаков тератогенности. Не было обнаружено никакого влияния на уровень железа плода. Доза деферазирокса, соответствующая NOEL, составила 30 мг/кг [37, 46].

Также было проведено исследование на самках кроликов (n=20). Деферазирокс вводили перорально в дозах от 5 до 50 мг/кг. Деферазирокс не влиял на показатели функции репродуктивной системы, а также характер развития плода по внешним признакам и по признакам висцеральной и скелетной систем. Деферазирокс не влиял на уровень железа и цинка как в материнской печени, так и у плода. Доза деферазирокса, соответствующая NOEL и вызывающая токсические изменения у матери, составляла 20 мг/кг, NOEL для плода поколения F1 - 50 мг/кг [37, 46].

### 3.3.6. Местная переносимость

Местную переносимость деферазирокса оценивали у кроликов при однократном внутривенном введении. При некропсии в месте введения было обнаружено несколько очагов дисколорации и расширения кровеносных сосудов. При микроскопическом исследовании не было выявлено никаких признаков местного раздражающего действия и непереносимости деферазирокса [37].

### 3.3.7. Иммунотоксичность

В исследовании иммунотоксичности деферазирокс вводили группам крыс (10/пол/группа) в дозах 6, 20 или 60 мг/кг/день в течение 4 недель. Наблюдались гематологические изменения в эритроне и дозозависимое снижение параметров лейкоцитов у иммунизированных самцов по сравнению с иммунизированным контролем. Гистопатологические изменения, соответствующие иммуностимуляции, наблюдались в селезенке и лимфатических узлах иммунизированных животных. Более низкая продукция IgG наблюдалась у иммунизированных самцов, которым деферазирокс вводили в дозе 60 мг/кг/день. Также, было отмечено снижение числа В-клеток в периферической крови и, в меньшей степени, в селезенке и лимфатических узлах [37].

### 3.3.8. Нефротоксичность

Механизм нефротоксичности деферазирокса исследовали на культурах клеток проксимального канальца почек и на срезах почек крысы. В клеточной линии свиньи и клетках эпителия проксимальных канальцев человека деферазирокс индуцировал зависимое от концентрации увеличение «утечки» лактатдегидрогеназы (ЛДГ). В обеих клеточных системах этот эффект статистически значимо отличался от контроля при концентрациях деферазирокса ≥ 100 мкМ и не обнаруживался в присутствии эквимолярного количества Fe3+. Обработка устойчивым комплексом железа не приводила к значительному повышению «утечки» ЛДГ. Срезы почек крысы обрабатывали 1 мМ деферазирокса в течение 4,5 часов в присутствии или в отсутствие 0,5 и 1 мМ Fe3+. В отсутствие железа деферазирокс значительно увеличивал «утечку» ЛДГ, в 2-3 раза по сравнению с контролем. Поглощение АТФ-зависимой парааминогиппуровой кислоты (ПАГ), как индикатора функциональной целостности клеток проксимальных канальцев, снизилось на 71-78%. Параллельно снижалось содержание АТФ и энергетический заряд. Эти эффекты предотвращались наличием двукратного молярного избытка Fe3+. Совместная инкубация деферазирокса со стехиометрическим количеством Fe3+ полностью препятствовала увеличению «утечки» ЛДГ и частично уменьшала накопление ПАГ [37].

### 3.3.9. Другие исследования токсичности

Влияние железа и деферазирокса на культивируемые хрусталики глаза было изучено в исследовании катаракты *in vitro* у крыс. Хрусталики глаза инкубировали с деферазироксом в концентрациях 2-200 мкМ в течение 14 часов или 6 дней в присутствии и в отсутствие дополнительного железа. Главный вывод заключался в том, что воздействие деферазирокса в высоких концентрациях в течение длительного периода в 6 дней приводило как к потере прозрачности, так и к потере глутатиона. При добавлении железа в культуральную среду не наблюдалось никаких изменений в эффекте [37].

## Список литературы

1. Batmanova N, Valiev T, Kirgizov K, Varfolomeeva S. Diagnosis and treatment of post-transfusion iron overload in pediatric hematology: literature review. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2020;7(3):70-77. doi:10.21682/2311-1267-2020-7-3-70-77.
2. Национальное Гематологическое Общество. Федеральные клинические рекомендации «Диагностика и лечение вторичной перегрузки железом». Москва, 2014 г. https://blood.ru/documents/clinical%20guidelines/04.%20klin-rekomend-peregruzke-zhelezom.pdf (дата обращения 21.09.2021).
3. Национальное Гематологическое Общество. Национальные гематологические рекомендации. Перегрузка железом: диагностика и лечение. 2018 г. https://npngo.ru/uploads/media\_document/289/d4dc2f81-4968-4ab0-883a-0d26027f8e46.pdf (дата обращения 21.09.2021).
4. Pullarkat V. Objectives of iron chelation therapy in myelodysplastic syndromes: more than meets the eye? // Blood. 2009. Vol. 114. N 26. P. 5251-5255.
5. Temraz S, Santini V, Musallam K, Taher A. Iron overload and chelation therapy in myelodysplastic syndromes. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2014;91(1):64-73. doi:10.1016/j.critrevonc.2014.01.006
6. Ma X. Epidemiology of Myelodysplastic Syndromes. *Am J Med*. 2012;125(7):S2-S5. doi:10.1016/j.amjmed.2012.04.014
7. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Миелодиспластический синдром. 2020. https://mosgorzdrav.ru/ru-RU/science/default/download/622.html
8. Rau AT, Shreedhara AK, Kumar S. Myelodysplastic syndromes in children: where are we today?. *Ochsner J*. 2012;12(3):216-220.
9. Танкаева Х.С., Жибурт Е.Б. Переливание крови при талассемии у детей. Вестник ДГМА № 1 (26), 2018. http://www.transfusion.ru/2018/04-09-2.pdf
10. Kattamis A, Forni G, Aydinok Y, Viprakasit V. Changing patterns in the epidemiology of β‐thalassemia. *Eur J Haematol*. 2020;105(6):692-703. doi:10.1111/ejh.13512
11. Fischer R, Longo F, Nielsen P, Engelhardt R, Hider R, Piga A. Monitoring long-term efficacy of iron chelation therapy by deferiprone and desferrioxamine in patients with β-thalassaemia major: application of SQUID biomagnetic liver susceptometry. *Br J Haematol*. 2003;121(6):938-948. doi:10.1046/j.1365-2141.2003.04297.x
12. Skidmore F, Drago V, Foster P, Schmalfuss I, Heilman K, Streiff R. Aceruloplasminaemia with progressive atrophy without brain iron overload: treatment with oral chelation. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2008;79(4):467-470. doi:10.1136/jnnp.2007.120568
13. Shah J, Kurtin S, Arnold L, Lindroos-Kolqvist P, Tinsley S. Management of Transfusion-Related Iron Overload in Patients With Myelodysplastic Syndromes. *Clin J Oncol Nurs*. 2012;16(0):37-46. doi:10.1188/12.cjon.s1.37-46
14. Barton J. Chelation therapy for iron overload. *Curr Gastroenterol Rep*. 2007;9(1):74-82. doi:10.1007/s11894-008-0024-9
15. Brissot P, Troadec M, Bardou-Jacquet E et al. Current approach to hemochromatosis. *Blood Rev*. 2008;22(4):195-210. doi:10.1016/j.blre.2008.03.001
16. Suzuki Y, Yoshida K, Aburakawa Y et al. Effectiveness of Oral Iron Chelator Treatment with Deferasirox in an Aceruloplasminemia Patient with a Novel Ceruloplasmin Gene Mutation. *Internal Medicine*. 2013;52(13):1527-1530. doi:10.2169/internalmedicine.52.0102
17. Gattermann N, Jarisch A, Schlag R et al. Deferasirox treatment of iron‐overloaded chelation‐naïve and prechelated patients with myelodysplastic syndromes in medical practice: results from the observational studies eXtend and eXjange. *Eur J Haematol*. 2011;88(3):260-268. doi:10.1111/j.1600-0609.2011.01726.x
18. Greenberg P, Koller C, Cabantchik Z et al. Prospective assessment of effects on iron-overload parameters of deferasirox therapy in patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Res*. 2010;34(12):1560-1565. doi:10.1016/j.leukres.2010.06.013
19. List A, Baer M, Steensma D et al. Deferasirox Reduces Serum Ferritin and Labile Plasma Iron in RBC Transfusion–Dependent Patients With Myelodysplastic Syndrome. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(17):2134-2139. doi:10.1200/jco.2010.34.1222
20. Malcovati L, Porta M, Pascutto C et al. Prognostic Factors and Life Expectancy in Myelodysplastic Syndromes Classified According to WHO Criteria: A Basis for Clinical Decision Making. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(30):7594-7603. doi:10.1200/jco.2005.01.7038
21. Malcovati L. Impact of transfusion dependency and secondary iron overload on the survival of patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Res*. 2007;31:S2-S6. doi:10.1016/s0145-2126(07)70459-9
22. Remacha A, Arrizabalaga B, Del Cañizo C, Sanz G, Villegas A. Iron overload and chelation therapy in patients with low-risk myelodysplastic syndromes with transfusion requirements. *Ann Hematol*. 2009;89(2):147-154. doi:10.1007/s00277-009-0794-7
23. Rose C, Brechignac S, Vassilief D et al. Does iron chelation therapy improve survival in regularly transfused lower risk MDS patients? A multicenter study by the GFM. *Leuk Res*. 2010;34(7):864-870. doi:10.1016/j.leukres.2009.12.004
24. Инструкция по медицинскому применению препарата Джадену. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=627661a0-7c73-4388-9711-7adc3fcf482d&t= (дата обращения 21.09.2021).
25. Инструкция по медицинскому применению препарата Десферал. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=9b2dd537-783e-4308-9747-2eb4fccc238d&t= (дата обращения 21.09.2021).
26. Marsella M, Borgna-Pignatti C. Transfusional Iron Overload and Iron Chelation Therapy in Thalassemia Major and Sickle Cell Disease. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2014;28(4):703-727. doi:10.1016/j.hoc.2014.04.004
27. Boddaert N, Le Quan Sang K, Rötig A et al. Selective iron chelation in Friedreich ataxia: biologic and clinical implications. *Blood*. 2007;110(1):401-408. doi:10.1182/blood-2006-12-065433
28. Sato T, Kobune M, Murase K, et al. Iron chelator deferasirox rescued mice from Fas-induced fulminant hepatitis. *Hepatol Res*. 2011;41(7):660-667. doi:10.1111/j.1872-034X.2011.00821.x.
29. Wood JC, Otto-Duessel M, Aguilar M, et al. Cardiac iron determines cardiac T2\*, T2, and T1 in the gerbil model of iron cardiomyopathy. *Circulation*. 2005;112(4):535-543. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.504415
30. Wood JC, Otto-Duessel M, Aguilar M, et al. ICL670 Removes Cardiac Iron in a Gerbil Model of Iron Overload. Blood 2005; 106 (11): 2695. doi: https://doi.org/10.1182/blood.V106.11.2695.2695
31. Hershko C, Konijn AM, Nick HP, Breuer W, Cabantchik ZI, Link G: ICL670A: a new synthetic oral chelator: evaluation in hypertransfused rats with selective radioiron probes of hepatocellular and reticuloendothelial iron stores and in iron-loaded rat heart cells in culture. Blood 2001, 97(4):1115-1122.
32. Cabantchik Z LG, Glickstein H, Ben El R, Hershko R, Konijn A, Nick H: Deferasirox (Exjade®, ICL670): A Journey into Labile Iron Centers of Living Cardiomyocytes. Blood 2005, 106(11).
33. Cabantchik ZI, Breuer W, Zanninelli G, Cianciulli P: LPI-labile plasma iron in iron overload. Best Pract Res Clin Haematol 2005, 18(2):277-287.
34. Zhou G, Dada L, Wu M et al. Hypoxia-induced alveolar epithelial-mesenchymal transition requires mitochondrial ROS and hypoxia-inducible factor 1. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2009;297(6):L1120-L1130. doi:10.1152/ajplung.00007.2009
35. Baek J, Reiter C, Manalo D, Buehler P, Hider R, Alayash A. Induction of hypoxia inducible factor (HIF-1α) in rat kidneys by iron chelation with the hydroxypyridinone, CP94. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Gene Regulatory Mechanisms*. 2011;1809(4-6):262-268. doi:10.1016/j.bbagrm.2011.04.010
36. Pharmacology Review(s). Center for drug evaluation and research. Approval package for: Application number 21-882. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\_docs/nda/2005/021882\_s000\_Exjade\_Pharmr.pdf
37. EMEA. Scientific Discussion. Deferasirox. 2006. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/exjade-epar-scientific-discussion\_en.pdf
38. Wongjaikam S, Kumfu S, Khamseekaew J, Chattipakorn SC, Chattipakorn N. Restoring the impaired cardiac calcium homeostasis and cardiac function in iron overload rats by the combined deferiprone and N-acetyl cysteine. Sci Rep. 2017;7:44460. doi:10.1038/srep44460
39. Iranmanesh M, Fatemi SJ, Golbafan MR, Balooch FD. Treatment of mercury vapor toxicity by combining deferasirox and deferiprone in rats. Biometals. 2013;26(5):783-788. doi:10.1007/s10534-013-9656-9
40. Iranmanesh M, Fatemi SJ, Ebrahimpour R, Dahooee Balooch F. Chelation of chromium(VI) by combining deferasirox and deferiprone in rats. Biometals. 2013;26(3):465-471. doi:10.1007/s10534-013-9631-5
41. Jamilaldin Fatemi S, Saljooghi AS, Balooch FD, Iranmanesh M, Golbafan MR. Chelation of cadmium by combining deferasirox and deferiprone in rats. Toxicol Ind Health. 2011;27(4):371-377. doi:10.1177/0748233710388451
42. Altes A, Remacha AF, Sarda P, et al. Frequent severe liver iron overload after stem cell transplantation and its possible association with invasive aspergillosis. Bone Marrow Transplant. 2004;34(6):505-509. doi:10.1038/sj.bmt.1704628
43. Kontoyiannis DP, Chamilos G, Lewis RE, et al. Increased bone marrow iron stores is an independent risk factor for invasive aspergillosis in patients with high-risk hematologic malignancies and recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Cancer. 2007;110(6):1303-1306. doi:10.1002/cncr.22909
44. Ashraf S Ibrahim, Teclegiorgis Gebremariam, Samuel W French, John E Edwards Jr, Brad Spellberg. The iron chelator deferasirox enhances liposomal amphotericin B efficacy in treating murine invasive pulmonary aspergillosis. doi: 10.1093/jac/dkp426
45. EMA. Assessment report. EXJADE. 2016. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/exjade-h-c-670-x-0043-epar-assessment-report-extension\_en.pdf
46. Pharmacology Review(s). Center for drug evaluation and research. Approval package for: Application number 21-882. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\_docs/nda/2005/021882\_s000\_Exjade\_Pharmr.pdf
47. Hissen AH, Wan AN, Warwas ML, Pinto LJ, Moore MM. The Aspergillus fumigatus siderophore biosynthetic gene sidA, encoding L-ornithine N5-oxygenase, is required for virulence. Infect Immun. 2005;73(9):5493-5503. doi:10.1128/IAI.73.9.5493-5503.2005

# 4. ДЕЙСТВИЕ У ЧЕЛОВЕКА

## Введение и резюме

Клинических исследований препарата ДЕФЕРАЗИРОКС (TL-DFR-t) (АО «Р-Фарм», Россия) не проводилось. Так как препарат TL-DFR-t, разработанный ООО «Технология лекарств», представляет собой воспроизведенный препарат деферазирокса, ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата Джадену®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 360 мг (Новартис Фарма АГ, Швейцария), которому TL-DFR-t полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего вещества, а также по количественному составу основных вспомогательных веществ, по лекарственной форме и дозировке. В связи с этим ниже приводятся данные об эффектах деферазирокса у человека, полученные в исследованиях препарата Джадену®.

Основной целью применения хелаторов железа является устранение возросшего содержание железа, особенно лабильного железа в клетках, чтобы минимизировать производство активных форм кислорода (ROS), тем самым уменьшая повреждение клеток и органов. Деферазирокс является хелатором железа, способным связывать цитозольное железо и железо, которое высвобождается из ферритина до его расщепления протеосомами. Деферазирокс подавляет активность регуляторов HIF – белка PHD и FIH. Эксперименты *in vitro* и *in vivo* показали, что деферазирокс вызывает стабилизацию HIF-1α и индукцию его генов-мишеней. Помимо эффективности в качестве хелатора железа, прием деферазирокса связан с повешением уровня гепсидина, что приводит к удалению ферропортина с мембраны энтероцита и его последующей деградации лизосомами

Со времени создания деферазирокса было проведено достаточное количество клинических исследований, благодаря чему были хорошо изучены фармакокинетические и фармакодинамические действия, а также доказана эффективность и безопасность деферазирокса у человека. Краткое описание и результатов некоторых исследований приведены ниже в данном обзоре.

В клинических исследованиях изучались две формы деферазирокса: ДТ и ТПО. Изначально деферазирокс поступил в продажу в виде диспергируемых таблеток для приема один раз в день в дозах 125, 250 и 500 мг под торговым наименованием Эксиджад (Exjade). Основные регистрационные исследования деферазирокса были выполнены для лекарственной формы ДТ. Позже были разработаны две новые лекарственные формы для перорального приема: гранулы, упакованные в саше, и таблетки, покрытые пленочной оболочкой. На основании улучшенной биодоступности новых лекарственных форм, дозировка деферазирокса была изменена и составила 90 мг, 180 мг и 360 мг (состав вспомогательных веществ пропорционален). В ходе исследования II фазы ECLIPSE проводилось сравнение безопасности деферазирокса в двух лекарственных формах: ДТ и ТПО. Общее количество нежелательных явлений, независимо от связи с приемом деферазирокса, соответствовало известному профилю безопасности деферазирокса, и было сходным для двух лекарственных форм. Соблюдение режима лечения (комплаентность), оцененное по количеству принятых таблеток, было выше при приеме ТПО по сравнению с ДТ. Деферазирокс в лекарственной форме таблетки, покрытые пленочной оболочкой, был утвержден в США 30 марта 2015 г., в Канаде 24 февраля 2016 г. (под торговым наименованием Jadenu) и в Европейском Союзе 22 марта 2016 года (под торговым наименованием Exjade).

Деферазирокс в виде ДТ хорошо всасывается после приема внутрь, Tmax составляет около 1,5-4 ч. Абсолютная биодоступность по AUC деферазирокса в виде ДТ при приеме внутрь составляет около 70% по сравнению с внутривенным введением. Биодоступность деферазирокса в виде ТПО выше на 36% по сравнению с деферазироксом в виде ДТ. Деферазирокс в высокой степени связывается с белками плазмы крови (99%), почти исключительно с альбумином; имеет небольшой кажущийся объем распределения – приблизительно 14 л у взрослых. Главным путем метаболизма деферазирокса является глюкуронирование, главным образом с помощью UGT1A1, с последующей экскрецией с желчью. Деферазирокс подвергается энтерогепатической рециркуляции. Деферазирокс и его метаболиты выводятся преимущественно через кишечник (84% дозы). Средний период полувыведения (Т1/2) варьирует от 8 до 16 ч.

Эффективность деферазирокса ДТ у пациентов с трансфузионной перегрузкой железа была оценена в 2 исследованиях III фазы (0107 и EPIC), а также в 3 исследованиях II фазы (0108, 0109, TELESTO) и 5-ти неконтролируемых исследованиях. В общей сложности в эти исследования был включен 3561 пациент с бета-талассемией, МДС, АДБ, апластической анемией, серповидноклеточной анемией и редкими анемиями. В исследования III фазы включали пациенты в возрасте от 2 лет. Деферазирокс в лекарственной форме ДТ получило 3113 пациентов. В исследованиях 0107, 0108 и 0109 деферазирокс назначался в дозах 5, 10, 20 и 30 мг/кг/день в зависимости от СЖП на исходном уровне. В исследовании EPIC помимо исходного содержания железа в организме, при выборе начальной дозы учитывали железо, которое продолжало поступать вместе с гемотрансфузиями, деферазирокс назначался в дозах 10, 20 и 30 мг/кг/день. В исследовании TELESTO начальная доза деферазирокса составляла 10 или 20 мг/кг/день, с возможностью ее корректировки до 40 мг/кг/день. В основном исследования длились около 1 года, продолжительность некоторых исследований была выше и составляла 8 лет (TELESTO).

Эффективность деферазирокса ДТ у пациентов с нетрансфузионной перегрузкой железа была оценена в 1 исследовании II фазы (THALASSA). В исследование было включено 166 пациентов с бета- и альфа-талассемией в возрасте от 10 лет. Деферазирокс в лекарственной форме ДТ в дозе 5 мг/кг/день получило 55 пациентов, в дозе 10 мг/кг/день – также 55 пациентов. Длительность исследования составляла 52 недели.

Также, эффективность деферазирокса в лекарственных формах ДТ и ТПО была оценена в исследовании II фазы ECLIPSE. В исследование было включено 173 пациента с трансфузионно-зависимой талассемией, МДС очень низкого, низкого, промежуточного риска, в возрасте старше 10 лет. Деферазирокс в лекарственной форме ДТ получили 86 пациентов, в лекарственной форме ТПО – 87 пациентов. Длительность исследования составляла 24 недели.

Критерием оценки эффективности в большинстве исследований было изменение показателя СЖП на конец исследования (в основном, через 52 недели) относительно исходного уровня. В исследовании 0108 было показано, что уровень сывороточного ферритина также может использоваться для мониторинга эффективности терапии деферазироксом. На основании этого результата в исследовании EPIC первичной конечной точкой оценки эффективности было изменение концентрации сывороточного ферритина через 52 недели по сравнению с исходным уровнем. Первичной конечной точкой в исследовании ECLIPSE была общая безопасность препаратов деферазирокса ДТ и ТПО, измеряемая по частоте и тяжести НЯ и изменениям лабораторных показателей в динамике от исходного уровня до окончания 24 недель терапии.

Терапия деферазироксом оказалась эффективной как у пациентов с перегрузкой железом, ранее получавших хелаторную терапию, так и у наивных пациентов. У большинства пациентов было отмечено статистически значимое снижение уровня СЖП и сывороточного ферритина при применении деферазирокса в начальных дозах от 10 до 30 мг/кг/день, которые назначались в зависимости от исходного значения СЖП, нозологии и количества железо, которое продолжало поступать вместе с гемотрансфузиями. К концу 52-й недели терапии в исследовании III фазы 0107, первичная конечная точка была достигнута у 52,9% пациентов в группе деферазирокса с бета-талассемией и трансфузионным гемосидерозом. В исследовании 0108 показатель эффективности терапии у пациентов с МДС, АБД, другими анемиями и бета-талассемией составил 78,6%, 53,8%, 70,6% и 59,2%, соответственно.

У пациентов с хронической посттрансфузионной перегрузкой железом наиболее частые НР, о которых сообщалось при длительной терапии деферазироксом в виде диспергируемых таблеток у взрослых и детей, включают нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ, 26%), главным образом тошнота, рвота, диарея, боль в животе и дерматологические нарушения (7%) − кожная сыпь. Незначительное непрогрессирующее увеличение концентрации креатинина в сыворотке крови, в основном в пределах границ нормы, наблюдалось почти у 36% пациентов, было дозозависимым и зачастую разрешалось самостоятельно. У пациентов с хронической посттрансфузионной перегрузкой железом при применении деферазирокса в виде диспергируемых таблеток в 2% случаев отмечалось повышение активности «печеночных» трансаминаз, не зависящее от дозы препарата.

В клиническом исследовании у пациентов с NTDT, наиболее частыми НР при применении деферазирокса в дозе 10 мг/кг/день были диарея (9,1%), кожная сыпь (9,1%), тошнота (7,3%). Увеличение концентрации креатинина в сыворотке крови и снижение клиренса креатинина отмечалось в 5,5% и 1,8% случаев, соответственно. Увеличение активности «печеночных» трансаминаз более чем в 2 раза по сравнению с исходными показателями и более чем в 5 раз выше ВГН отмечалось у 1,8% пациентов.

Частота нежелательных явлений (НЯ) не зависела от пола, возраста, этнической принадлежности и расы. В пост-маркетинговых исследованиях, в частности в пятилетнем наблюдательном исследовании у 267 детей от 2 до 6 лет с посттрансфузионной перегрузкой железом, получавших деферазирокс, наиболее часто встречались такие побочные явления как увеличение активности АЛТ (21,1%) и АСТ (11,9%), рвота (5,4%), кожная сыпь (5,0%), увеличение концентрации креатинина в крови (3,8%), боль в животе (3,1%) и диарея (1,9%). Влияния на общее развитие и рост детей отмечено не было.

Частота прекращения участия в КИ по причине развития нежелательных явлений варьировала от около 1% (в исследованиях 0107 и EPIC) и до 20,3% (исследование TELESTO), в среднем составляла до 10%. Отмечена более высокая приверженность лечению при лечении деферазироксом ТПО в сравнении с ДТ по причине удобства применения и отсутствия неблагоприятных характеристик, таких как неприятный вкус или послевкусие. В общем, профиль безопасности деферазирокса в регистрационных исследованиях был сравнимым с плацебо.

Деферазирокс показан для лечения хронической посттрансфузионной перегрузки железом у взрослых и детей в возрасте 2 лет и старше и для лечения хронической нетрансфузионной перегрузки железом у пациентов с талассемией в возрасте 10 лет и старше.

## 4.1. Фармакокинетика и фармакодинамика у человека

Деферазирокс был изучен в рамках обширной программы фармакологических исследований, которые предоставили исчерпывающую информацию о фармакокинетике (ФК) и метаболизме деферазирокса, влиянии внутренних факторов и одновременного приема других препаратов, а также о важных фармакодинамических (ФД) характеристиках препарата.

### 4.1.1. Фармакокинетика

Изначально деферазирокс поступил в продажу в виде диспергируемых таблеток для приема один раз в день в дозах 125, 250 и 500 мг под торговым наименованием Эксиджад (Exjade). Фармакокинетика деферазирокса была хорошо охарактеризована у здоровых добровольцев и у пациентов с перегрузкой железом. Позже были разработаны две новые лекарственные формы для перорального приема: гранулы, упакованные в саше, и таблетки, покрытые пленочной оболочкой. На основании улучшенной биодоступности новых лекарственных форм, дозировка деферазирокса была изменена и составила 90 мг, 180 мг и 360 мг (состав вспомогательных веществ пропорционален). При регистрации препарата Джадену® (Jadenu), таблетки покрытые пленочной оболочкой, был проведен ряд отдельных фармакокинетических исследований (Таблица 4-1) [1, 2].

**Таблица 4-1**. Описание фармакокинетических исследований I фазы, проведенных для регистрации препарата Джадену® (Jadenu), таблетки покрытые пленочной оболочкой [1, 2].

| **Код** | **Описание** | **N** | **Доза деферазирокса, лекарственная форма** | **Прием пищи** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| F2101 | Одноцентровое, рандомизированное, открытое, перекрестное исследование биодоступности 3-х новых лекарственных форм в сравнении с ДТ у здоровых добровольцев | 20 | 1500 мг (3 лекарственных формы таблеток для проглатывания);  1500 мг (ДТ) | Натощак/натощак |
| F2102 | Одноцентровое, рандомизированное, открытое, перекрестное исследование (I фаза) сравнения фармакокинетики ТПО и ДТ у здоровых добровольцев | 32 | 1500 мг для ДТ/  1080 мг для ТПО,  с применением критериев биоэквивалентности | Натощак/натощак |
| F2103 | Одноцентровое, рандомизированное, открытое, перекрестное исследование влияния приема пищи на фармакокинетику деферазирокса (ТПО) у здоровых добровольцев | 25 | 1080 мг, ТПО | Натощак/после приема пищи с низким содержанием |
| Примечание:  ДТ – диспергируемые таблетки, ТПО – таблетки, покрытые пленочной оболочкой. | | | | |

Переносимость деферазирокса во всех случаях была хорошей, без существенных изменений в состоянии здоровья участников, влияющих на безопасность.

#### 4.1.1.1. Абсорбция

В исследование F2101 продемонстрировано, что биодоступность деферазирокса после однократного приема в дозе 1500 мг в лекарственной форме таблетки, покрытые оболочкой, на 36–38% выше, чем в лекарственной форме диспергируемые таблетки в той же дозе. В последующих исследованиях применялись составы со скорректированной дозировкой деферазирокса (например, таблетки, покрытые оболочкой, 360 мг соответствуют диспергируемой таблетке 500 мг).

В исследовании F2102 продемонстрирована сопоставимая биодоступность с точки зрения AUC при сравнении однократной дозы 1080 мг (3×360 мг) при приеме таблетки, покрытой оболочкой, и однократной дозы 1500 мг (3×500 мг) диспергируемой таблетки. Отношения средних геометрических значений показателей AUClast и AUCinf составили 1,00 (90% ДИ: 0,93, 1,08) и 0,98 (90% ДИ: 0,92, 1,06), соответственно. Указанные значения AUC соответствовали проспективно определенным критериям биоэквивалентности, при этом 90% доверительный интервал находился в пределах от 80% до 125%. Максимальная концентрация деферазирокса (Cmax), которая достигались после приема таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в дозе 1080 мг, была на 30% выше, чем после приема диспергируемых таблеток в дозе 1500 мг. Отношение средних геометрических значений составляло 1,30 (90% ДИ: 1,20, 1,40), что не соответствовало критериям биоэквивалентности.

В исследовании F2103 было установлено, что после однократного приема деферазирокса в лекарственной форме таблетки, покрытые пленочной оболочкой, в дозе 1080 мг на фоне стандартизированного завтрака с низким содержанием жиров содержание в плазме деферазирокса (AUClast и AUCinf) было сопоставимо с условиями приема натощак, хотя Cmax при этом снижалась на 16%. Оцененное отношение геометрических средних (90% ДИ) AUClast, AUCinf и Cmax составило 0,89 (90%ДИ: 0,84-0,94), 0,89 (90%ДИ: 0,84-0,95) и 0,84 (90%ДИ: 0,77-0,90), соответственно.

После однократного приема деферазирокса в лекарственной форме таблетки, покрытые пленочной оболочкой, в дозе 1080 мг на фоне стандартизированного завтрака с высоким содержанием жиров содержание в плазме деферазирокса (AUClast) и его Cmax увеличивались на 18 и 29%, соответственно, в сравнении с условиями приема натощак. Оцененное отношение геометрических средних (90% ДИ) AUClast, AUCinf и Cmax, полученных для двух условий приема («жирный» завтрак против натощак) составило 1,17 (90%ДИ: 1,11-1,24), 1,18 (90%ДИ: 1,11-1,25) и 1,29 (90%ДИ: 1,20-1,39), соответственно [2].

#### 4.1.1.2. Распределение

Деферазирокс в высокой степени связывается с белками плазмы крови (99%), почти исключительно с альбумином; имеет небольшой кажущийся объем распределения - приблизительно 14 л у взрослых [3].

#### 4.1.1.3. Метаболизм

Главным путем метаболизма деферазирокса является глюкуронирование с последующей экскрецией с желчью. Деферазирокс подвергается энтерогепатической рециркуляции. Происходит деконъюгация глюкуронатов в кишечнике и последующая их реабсорбция. У здоровых добровольцев, получавших холестирамин после однократного приема деферазирокса, AUC деферазирокса снижалась на 45%.

Деферазирокс подвергается глюкуронированию главным образом с помощью   
UGT1A1 (уридиндифосфатглюкуронилтрансферазы (УГТ) семейства 1, полипептид А1) и в меньшей степени - UGT1A3 (УГТ семейства 1, полипептид А1) [4].

Окислительный метаболизм деферазирокса, опосредуемый изоферментами цитохрома Р450, выражен в небольшой степени (около 8%) [3].

#### 

#### 4.1.1.4. Выведение

Деферазирокс и его метаболиты выводятся преимущественно через кишечник (84% дозы). Почечная экскреция деферазирокса и его метаболитов минимальна (8% дозы). Средний период полувыведения (Т1/2) варьирует от 8 до 16 ч [3].

#### 4.1.1.5. Линейность фармакокинетики

В условиях устойчивого состояния Cmax и AUC(0-24ч) деферазирокса приблизительно линейно увеличиваются с дозой. При многократном дозировании воздействие увеличивается, с коэффициентом накопления от 1,3 до 2,3 [3].

#### 4.1.1.6. Фармакокинетика у особых групп пациентов

***Пациенты пожилого возраста***

Фармакокинетика деферазирокса у пациентов в возрасте ≥65 лет не изучена [4]*.*

***Дети***

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 [4].

***Пол***

У женщин отмечается более низкий кажущийся клиренс деферазирокса (на 17,5%) по сравнению с мужчинами. Поскольку дозировка препарата подбирается индивидуально в зависимости от реакции, это различие не имеет клинического значения [3].

***Нарушение функции печени***

Средняя AUC деферазирокса у пациентов с нарушениями функции печени класса A и B по классификации Чайлд–Пью была выше, чем у пациентов с нормальной функцией печени на 16% и 76%, соответственно. Средняя Cmax у пациентов с нарушениями функции печени легкой и средней степени тяжести превышала на 22% значение данного показателя у пациентов с нормальной функцией печени [4].

Фармакокинетика деферазирокса не различалась у здоровых добровольцев и пациентов с уровнем печеночных трансаминаз, в 5 раз превышающих верхнюю границу нормы (ВГН) [4].

***Нарушение функции почек***

У пациентов с нарушениями функции почек фармакокинетика деферазирокса не изучена [4].

### 4.1.2. Фармакодинамика

Отдельных фармакодинамических исследований деферазирокса в лекарственной форме таблетки, покрытые оболочкой, не проводилось.

Изучение фармакодинамических маркеров, таких как содержание железа в печени (СЖП) и трансферрина выполняли для лекарственной формы в виде диспергируемых таблеток при первичной регистрации препарата Эксиджад. Ниже представлены основные результаты этих исследований.

В исследовании обмена железа у взрослых пациентов с талассемией и перегрузкой железом, деферазирокс в суточных дозах 10, 20 и 40 мг/кг (диспергируемые таблетки), применявшихся в течение 12 дней, в среднем вызывал выведение 0,119, 0,329 и 0,445 мг Fe/ кг массы тела/день, соответственно [3].

Применение деферазирокса было изучено у взрослых пациентов и детей ≥2 лет с хронической посттрансфузионной перегрузкой железом. Основные заболевания, требующие регулярных гемотрансфузий, включали: β-талассемию, серповидно-клеточную анемию и другие врожденные и приобретенные анемии (МДС, врожденная гипопластическая АДБ, приобретенная апластическая анемия и другие редкие формы анемий).

Ежедневное применение деферазирокса в дозах 20 мг/кг и 30 мг/кг в виде диспергируемых таблеток в течение одного года у взрослых и детей с β-талассемией на фоне продолжающихся гемотрансфузий приводило к уменьшению запасов общего железа в организме; СЖП снижалось в среднем почти на 0,4 мг Fe/г и 8,9 мг Fe/г сухого вещества печени, соответственно, концентрация ферритина в сыворотке крови уменьшалась в среднем почти на 36 мкг/л и 926 мкг/л, соответственно [4].

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 железом и при других типах анемий. Применение деферазирокса в суточной дозе 10 мг/кг в виде диспергируемых таблеток в течение одного года позволяло поддерживать в норме СЖП, 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 концентрация ферритина в сыворотке крови, определяемая ежемесячно, отражала изменения СЖП, динамика концентрации ферритина в сыворотке крови может являться критерием для оценки эффективности терапии [4].

У пациентов с перегрузкой железом и поражением миокарда (Т2\* <20 мс) лечение деферазироксом приводило к уменьшению содержания железа в миокарде и прогрессивному улучшению значений Т2\* на протяжении трех лет наблюдения. У пациентов с перегрузкой железом без поражения миокарда прием деферазирокса предотвращал накопление железа в сердце (значение Т2\* 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 деферазироксом в виде диспергируемых таблеток в дозе 10 мг/кг массы тела в течение 1 года ведет к снижению СЖП от исходного в среднем на 3,80 мг Fe/г сухого вещества печени, в то время как у пациентов, получающих плацебо, СЖП увеличивается на 0,38 мг Fe/г сухого вещества печени. В дополнение, терапия деферазироксом в виде диспергируемых таблеток в дозе 10 мг/кг массы тела в течение 1 года ведет к снижению концентрации ферритина сыворотки на 222,0 мкг/л от исходных значений, а у пациентов, получающих плацебо, концентрация ферритина сыворотки крови увеличивается на 14,5 мкг/л.

### 4.1.3. Лекарственные взаимодействия

Отдельных исследований лекарственных взаимодействий деферазирокса в лекарственной форме таблетки, покрытые оболочкой, не проводилось. Ниже представлены основные результаты исследований лекарственных взаимодействий деферазирокса в лекарственной форме диспергируемые таблетки.

#### 4.1.3.1. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия *in vitro*

***Взаимодействие с изоферментами CYP450***

Ингибирующий потенциал деферазирокса и его комплекса с железом в отношении активности цитохрома (CYP) P450 был исследован на микросомах печени человека в диапазоне концентраций 0-500 мкМ. Деферазирокс ингибировал активность цитохрома P450 (CYP) со значениями IC50 в диапазоне от 100 до 500 мкМ. Деферазирокс ингибировал CYP2C8 (гидроксилирование паклитаксела) с самой низкой IC50 100 мкМ, за которой следовало ингибирование CYP1A2 (O-деэтилирование фенацетина) с IC50 175 мкМ, CYP2A6, 2C19, 2D6 и 3A4/5 ингибировались со значениями IC50 200 мкМ, 210 мкМ и 340 мкМ, соответственно. Изофермент CYP2E1 (6-гидроксилирование хлорзоксазона) ингибировался при IC50 >500 мкМ. В комплексе с трехвалентным железом деферазирокс ингибировал CYP1A2 (О-деэтилирование фенацетина) и CYP2A6 (6-гидроксилирования кумарина) со значениями IC50 100 мкМ в обоих случаях. Ингибирующее действие деферазирокса в комплексе с трехвалентным железом в отношении других изоформ CYP450 характеризовалось IC50 ≥160 мкМ. Индукция изоферментов CYP450 деферазироксом не исследовалась [5].

***Взаимодействие с изоферментами УГТ***

Поскольку пациенты, принимающие деферазирокс, также могут принимать парацетамол в качестве сопутствующей терапии, было проведено исследование *in vitro* с использованием микросом печени человека для изучения потенциального ингибирования деферазироксом глюкуронизации ацетаминофена. Относительный вклад ферментов УГТ в глюкуронирование ацетаминофена был рассчитан как 60% для UGT1A9, 30% для UGT1A6 и 10% для UGT1A1 при терапевтических уровнях лекарственного средства. При токсичных концентрациях ацетаминофена (> 1 мМ) относительный вклад UGT1A1 увеличился до 30%, UGT1A6 снижался до 10%, а UGT1A9 оставался неизменным на уровне 60%. При приеме деферазирокса в терапевтических пероральных дозах до 40 мг/кг/день значения Ki были более чем в 2 раза выше, чем Cmax деферазирокса у пациентов [5].

***Взаимодействие с гидроксимочевиной***

Потенциальный ингибирующий эффект препаратов гидроксимочевины на метаболизм деферазирокса был исследован в исследовании *in vitro* с использованием микросом печени человека. Концентрации гидроксимочевины находились в диапазоне от 10 мкМ до 5 мМ (вдвое больше, чем у человека *in vivo*). Гидроксимочевина не изменяла ни структуру метаболитов, ни скорость метаболизма деферазирокса [5].

***Взаимодействие с транспортером P-gp***

Линию клеток кишечника человека Caco-2, выращенную на проницаемой фильтрующей подложке, использовали для определения ингибирующего потенциала деферазирокса в отношении транспортера P-gp. Зависящий от концентрации транспорт деферазирокса [1, 5, 10 и 50 мкМ] через монослои клеток Caco-2 измеряли от апикальной к базолатеральной, а также от базолатеральной к апикальной стороне. Для деферазирокса в концентрации 1 мкМ исследование апикально-базолатерального транспорта также проводили в присутствии мощных ингибиторов оттока – циклоспорина и верапамила в концентрациях 10 мкМ и 100 мкМ, соответственно. Деферазирокс был идентифицирован как высокопроницаемое соединение (внутренняя проницаемость >80%). Существенные различия между данными по проницаемости от апикального к базолатеральному и базолатерального к апикальному направлениям указывают на значимое вовлечение переносчика оттока. Присутствие ингибитора переносчика оттока верапамила не влияло на проницаемость для деферазирокса. Однако, добавление ингибитора оттока CsA немного, но значительно увеличивало проницаемость от апикального к базолатеральному направлению [5].

***Вытеснение варфарина и диазепама из белков плазмы человека***

В плазме человека наблюдалось замещение в плазме человека как [14C]-диазепама (0,1 и 1 мкг/мл), так и [14C]-варфарина (1 и 5 мкг/мл) под действием деферазирокса. В присутствии 100 мкг/мл деферазирокса (268 мкМ) несвязанные фракции [14C]-диазепама и [14C]-варфарина в плазме человека составляли 3,4-3,6% и 1,5-1,6%, соответственно, по сравнению с 2,3-2,4% и 1,1-1,2% при отсутствии деферазирокса.

#### 4.1.3.1. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия *in vivo*

***Лекарственные средства, способные снижать системную экспозицию деферазирокса***

У здоровых добровольцев при однократном применении деферазирокса в дозе 30 мг/кг в виде диспергируемых таблеток одновременно с мощным индуктором УГТ, рифампицином (повторный прием по 600 мг в день), отмечалось снижение системной биодоступности деферазирокса на 44%. В связи с этим сопутствующая терапия мощными индукторами УГТ (например, рифампицином, фенитоином, фенобарбиталом, ритонавиром) может привести к снижению эффективности деферазирокса. Таким образом, необходимо предусмотреть увеличение дозы деферазирокса при его одновременном применении с мощными индукторами УГТ, основываясь на клиническом ответе на терапию.

Колестирамин значительно снижает биодоступность деферазирокса (вероятно, из-за уменьшения энтерогепатической рециркуляции).

***Взаимодействие с мидазоламом и другими лекарственными средствами, метаболизирующимися с участием изофермента CYP3А4***

У здоровых добровольцев при применении деферазирокса в виде диспергируемых таблеток одновременно с мидазоламом, субстратом изофермента CYP3А4, отмечалось снижение системной биодоступности последнего на 17%. В клинической практике данный эффект может быть более выраженным. Таким образом, в связи с возможностью снижения эффективности следует с осторожностью применять деферазирокс вместе с препаратами, метаболизирующимися с участием изофермента CYP3А4 (например, циклоспорином, симвастатином, гормональными контрацептивами, бепридилом, эрготамином).

***Взаимодействие с репаглинидом и другими лекарственными средствами, метаболизирующимися с участием изофермента CYP2С8***

У здоровых добровольцев при одновременном применении деферазирокса (повторный прием в виде диспергируемых таблеток в дозе 30 мг/кг в день) с субстратом изофермента CYP2С8, репаглинидом (однократный прием 0,5 мг), отмечалось увеличение AUC и Сmax последнего на 131 % и 62%, соответственно. Поскольку взаимодействие деферазирокса с репаглинидом в дозе выше 0,5 мг не изучено, следует избегать одновременного применения деферазирокса с репаглинидом. При необходимости одновременного применения деферазирокса с репаглинидом следует тщательно контролировать концентрацию глюкозы в крови. Нельзя исключать возможность лекарственного взаимодействия деферазирокса с другими субстратами изофермента СУР2С8, например паклитакселом.

***Взаимодействие с теофиллином и другими лекарственными средствами, метаболизирующимися с участием изофермента CYP1А2***

У здоровых добровольцев при одновременном применении деферазирокса (повторный прием в виде диспергируемых таблеток в дозе 30 мг/кг в день) с субстратом изофермента CYP1А2 теофиллином (однократный прием по 120 мг), отмечалось увеличение AUC последнего на 84%. При однократном применении Сmax теофиллина не менялась, однако, при длительном применении возможно увеличение данного показателя. Одновременное применение деферазирокса с теофиллином является нежелательным, однако если эти препараты применяются одновременно, необходим тщательный контроль концентрации теофиллина в крови с возможным снижением дозы.

Не следует исключать возможность взаимодействия деферазирокса с другими субстратами изофермента CYP1А2.

***Взаимодействие с бусульфаном***

По данным литературных источников, при одновременном применении деферазирокса и бусульфана отмечалось увеличение AUC бусульфана, которое составляло приблизительно от 40 до 150%. Механизм взаимодействия до конца не изучен. При необходимости совместного применения деферазирокса и бусульфана следует соблюдать осторожность и проводить контроль концентрации бусульфана в плазме крови пациента [4].

***Другие взаимодействия***

У здоровых добровольцев не наблюдалось взаимодействия деферазирокса с дигоксином. Рандомизированное одноцентровое открытое двухпериодное перекрестное исследование было проведено с участием 15 здоровых добровольцев мужского пола для определения влияния однократной пероральной дозы деферазирокса 20 мг/кг на фармакокинетику дигоксина при повторном приеме (однократный пероральный прием в дозе 0,5 мг в дни 1 и 22, в дозе 0,25 мг в дни 2-8 и 23-29). Согласно полученным результатам, 90% доверительные интервалы для отношений средних геометрических для Cmax и AUC были в пределах [0,8–1,25]: для AUC – 0,908, 90% ДИ [0,827-0,997] и отношением Cmax –0,933, 90% ДИ [0,822-1,059] [5].

Специальных исследований по одновременному применению деферазирокса и аскорбиновой кислоты не проводилось. Применение аскорбиновой кислоты в дозе до 200 мг/сут одновременно с деферазироксом не сопровождалось нежелательными последствиями.

Специальных исследований по одновременному применению деферазирокса с алюминий-содержащими антацидными препаратами не проводилось. Хотя деферазирокс обладает более низким сродством к алюминию, чем к железу, деферазирокс не следует применять одновременно с алюминий-содержащими антацидными препаратами.

Профиль безопасности деферазирокса при его применении в комбинации с другими хелаторами железа (дефероксамин, деферипрон) в клинических исследованиях, в пострегистрационном периоде или по данным опубликованной литературы был сопоставим с таковым при применении в монотерапии.

Поскольку при одновременном применении деферазирокса с антикоагулянтами и лекарственными средствами, обладающими ульцерогенным действием (нестероидными противовоспалительными препаратами, глюкокортикостероидами, бисфосфонатами для приема внутрь), возможно повышение риска развития серьезных нежелательных явлений со стороны ЖКТ (кровотечений, язвенных поражений), необходимо с осторожностью применять деферазирокс у пациентов, получающих вышеуказанные препараты [4].

## 4.2. Безопасность и эффективность

Эффективность и безопасность препарата Эксиджад была подтверждена в нескольких клинических исследованиях, результаты которых послужили основанием для его регистрации сначала в США, а затем в странах Европы, в которых он стал доступен с 2005 г. Основными регистрационными исследованиями были исследование III фазы 0107 (CICL670A0107, NCT00061750) [6] и два исследования II фазы – исследование 0108 (CICL670A0108, NCT00061763) [7] и исследование 0109 (CICL670A0109, NCT00067080) [8], в которых деферазирокс применялся у пациентов в трансфузионной перегрузкой железа в возрасте от 2 лет. На основании результатов, полученных в проведенных исследованиях, был сделан вывод, что, помимо исходного содержания железа в организме, при выборе доз следует учитывать железо, которое продолжает поступать вместе с гемотрансфузиями. Для оценки эффективности хелаторной терапии при разных стартовых дозах деферазирокса в зависимости от количества поступающего железа при гемотрансфузиях было проведено исследование EPIC (CICL670A2409, NCT00171821) [9, 10], наиболее масштабное исследование эффективности и безопасности деферазирокса.

Также было проведено исследование эффективности и безопасности деферазирокса у пациентов с нетрансфузионной перегрузкой железа в возрасте от 10 лет – исследование 2209 (CICL670A2209, NCT00873041, THALASSA) [11], а с 2010 по 2018 г. проводилось исследование бессобытийной выживаемости у пациентов с МДС, получающих хелаторную терапию деферазироксом в сравнении с плацебо в связи с трансфузионной перегрузкой железом (NCT00061750, TELESTO) [12]. Был проведен обобщенный анализ эффективности и безопасности деферазирокса в пяти неконтролируемых исследованиях у пациентов с МДС в анамнезе [15]. Таким образом, программа исследований деферазирокса была обширной и включала как взрослых пациентов, так и детей с различными анемиями, включая β-талассемию, МДС, серповидно-клеточную анемию и другие редкие виды анемий.

При применении диспергируемых таблеток существовали барьеры, не позволявшие оптимизировать терапию для пациентов, как то: плохие вкусовые качества, необходимость принимать препарат натощак (т.е., невозможность принимать во время еды) и побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта [13]. Разработка новой лекарственной формы деферазирокса (таблетки, покрытые пленочной оболочкой) позволила применять препарат с легким завтраком, без необходимости растворения до состояния суспензии перед приемом. Отдельным исследованием проведенным с двумя лекарственными формами деферазирокса (диспергируемые таблетки vs таблетки, покрытые оболочкой) у пациентов с бета-талассемией и миелодиспластическим синдромом явилось исследование фазы II ECLIPSE (CICL670F2201, NCT02125877), результаты которого были публикованы в 2017 г. [14]. Деферазирокс в лекарственной форме таблетки, покрытые пленочной оболочкой, был утвержден в США 30 марта 2015 г., в Канаде 24 февраля 2016 г. (под торговым наименованием Jadenu) и в Европейском Союзе 22 марта 2016 года (под торговым наименованием Exjade) [1].

После регистрации препарата Джадену®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, было проведено несколько исследований с целью дополнительного изучения его безопасности и эффективности в целевой популяции. Так, исследование CICL670AIC04 (NCT02720536) было продолжением исследования фазы II ECLIPSE (CICL670F2201, NCT02125877). Это открытое многоцентровое исследование с одной группой было направлено на сбор дополнительных данных по безопасности и переносимости, а также данные об эффективности деферазирокса ТПО у пациентов с трансфузионно-зависимой талассемией или МДС (очень низкий, низкий или средний риск) при лечении в течение > 24 недель. В исследование было включено 53 пациента, 3 из которых были младше 18 лет. Согласно полученным результатам, деферазирокс ТПО характеризовался хорошим профилем безопасности и высокой степенью приверженности пациентов лечению. Спектр зарегистрированных НЯ полностью соответствовал известному профилю безопасности деферазирокса [17]. В 2012 г. были опубликованы данные российского, многоцентрового, нерандомизированного трехлетнего открытого проспективного исследования по оценке безопасности и эффективности деферазирокса при лечении посттрансфузионной перегрузки железом у пациентов с МДС низкого и промежуточного 1 риска, талассемией и редкими формами наследственных анемий. В исследование включено 111 пациентов в возрасте ≥2 лет. В результате проведенного исследования было получено статистически значимое снижение ферритина сыворотки, профиль безопасности был приемлемым, спектр зарегистрированных НЯ соответствовал известному для деферазирокса [18]. В 5-летнем наблюдательном исследовании деферазирокса участвовало 267 пациентов (детей) в возрасте от 2 до 6 лет (на момент включения) с трансфузионным гемосидерозом. Непредвиденных данных по безопасности, НР и отклонений лабораторных показателей зарегистрировано не было. Отмечалась повышенная, в сравнении со взрослыми пациентами, частота развития нарушений со стороны функции почек, а также частота прерывания терапии и прекращения участия в исследовании по причине НЯ [15, 19]. В настоящий момент продолжаются исследования CICL670E2422 (EUPAS5914) с целью изучения безопасности деферазирокса ТПО в педиатрической популяции (возраст от 10 до 17 лет) с нетрансфузионной перегрузкой железом при талассемии (при талассемии, не зависящей от переливания крови, NTDT) и CICL670F2429 (NCT03372083, MIMAS) с целью получения дополнительных данных по безопасности новой лекарственной формы ТПО, особенно когда таблетки измельчаются, что важно при применении препарата в педиатрической популяции [1].

В настоящем разделе представлены данные по ключевым исследованиям деферазирокса в лекарственных формах диспергируемые таблетки и таблетки, покрытые пленочной оболочкой, на основании которых проводилась регистрация препарата.

### 4.2.1. Эффективность деферазирокса в рамках регистрационных исследований

Эффективность деферазирокса ДТ у пациентов с трансфузионной перегрузкой железа была оценена в 2 исследованиях III фазы (0107 и EPIC), а также в 3 исследованиях II фазы (0108, 0109, TELESTO) и 5-ти неконтролируемых исследованиях. В общей сложности в эти исследования был включен 3561 пациент с бета-талассемией, МДС, АДБ, апластической анемией, серповидноклеточной анемией и редкими анемиями. В исследования III фазы включали пациенты в возрасте от 2 лет. Деферазирокс в лекарственной форме ДТ получило 3113 пациентов. В исследованиях 0107, 0108 и 0109 деферазирокс назначался в дозах 5, 10, 20 и 30 мг/кг/день в зависимости от СЖП на исходном уровне. В исследовании EPIC помимо исходного содержания железа в организме, при выборе начальной дозы учитывали железо, которое продолжало поступать вместе с гемотрансфузиями, деферазирокс назначался в дозах 10, 20 и 30 мг/кг/день. В исследовании TELESTO начальная доза деферазирокса составляла 10 или 20 мг/кг/день, с возможностью ее корректировки до 40 мг/кг/день. В основном исследования длились около 1 года, продолжительность некоторых исследований была выше и составляла 8 лет (TELESTO).

Эффективность деферазирокса ДТ у пациентов с нетрансфузионной перегрузкой железа была оценена в 1 исследовании II фазы (THALASSA). В исследование было включено 166 пациентов с бета- и альфа-талассемией в возрасте от 10 лет. Деферазирокс в лекарственной форме ДТ в дозе 5 мг/кг/день получило 55 пациентов, в дозе 10 мг/кг/день – также 55 пациентов. Длительность исследования составляла 52 недели.

Также, эффективность деферазирокса в лекарственных формах ДТ и ТПО была оценена в исследовании II фазы ECLIPSE. В исследование было включено 173 пациента с трансфузионно-зависимой талассемией, МДС очень низкого, низкого, промежуточного риска, в возрасте старше 10 лет. Деферазирокс в лекарственной форме ДТ получили 86 пациентов, в лекарственной форме ТПО – 87 пациентов. Длительность исследования составляла 24 недели.

Критерием оценки эффективности в большинстве исследований было изменение показателя СЖП на конец исследования (в основном через 52 недели) относительно исходного уровня. В исследовании 0108 было показано, что уровень сывороточного ферритина также может использоваться для мониторинга эффективности терапии деферазироксом. На основании этого результата в исследовании EPIC первичной конечной точкой оценки эффективности было изменение концентрации сывороточного ферритина через 52 недели по сравнению с исходным уровнем. Первичной конечной точкой в исследовании ECLIPSE была общая безопасность препаратов деферазирокса ДТ и ТПО, измеряемая по частоте и тяжести НЯ и изменениям лабораторных показателей в динамике от исходного уровня до окончания 24 недель терапии.

#### 4.2.1.1. Эффективность деферазирокса (диспергируемые таблетки) у пациентов с трансфузионной перегрузкой железом

**Исследование 0107 (CICL670A0107, NCT00061750)**

Основное исследование III фазы эффективности деферазирокса у пациентов с трансфузионной перегрузкой железа было многоцентровым, открытым, рандомизированным, контролируемым исследованием. В исследовании участвовали пациенты с бета-талассемией и трансфузионным гемосидерозом. Пациенты старше 2 лет были рандомизированы в соотношении 1:1 и принимали деферазирокс внутрь в начальных дозах 5, 10, 20 или 30 мг/кг один раз в день, другой группе вводили подкожно дефероксамин в течение не менее 5 дней, в начальных дозах от 20 до 60 мг/кг в зависимости от СЖП на исходном уровне (градации 2-3, 3-7, 7-14 и более 14 мг Fe/г сухого вещества печени). Пациентам, рандомизированным в группу дефероксамина, у которых значения СЖП были менее 7 мг Fe/г сухого вещества печени, разрешалось продолжить введение предыдущей дозы дефероксамина, даже если доза могла быть выше, чем указано в протоколе.

Пациентам выполнялась биопсия печени в начале и в конце исследования (через 12 месяцев) для оценки СЖП. Первичная конечная точка определялась как снижение СЖП ≥3 мг Fe/г сухого вещества печени при исходных значениях СЖП ≥10 мг Fe/г сухого вещества печени, либо поддержание или снижение исходных значений менее 7 мг Fe/г сухого вещества печени.

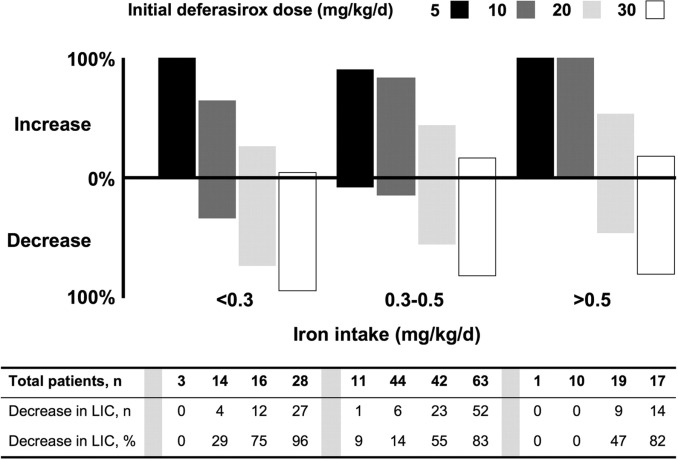
В общей сложности 586 пациентов были рандомизированы и получили лечение, из них 296 получали деферазирокс и 290 пациентов – дефероксамин. Средний возраст пациентов составлял 17,1 лет (диапазон от 2 до 53 лет). Первичная популяция по оценке эффективности включала данные от 553 пациентов (деферазирокс, n=276; дефероксамин, n = 277), у которых оценка СЖП проводилась на исходном уровне и через 12 месяцев.

У пациентов, получавших деферазирокс, снижение СЖП в среднем составило -2,4 мг Fe/г сухого вещества печени и -2,9 мг Fe/г сухого вещества печени у пациентов, получавших дефероксамин. Доля пациентов, достигших первичной конечной точки, составила 52,9% для деферазирокса и 66,4% для дефероксамина.

У пациентов, получавших деферазирокс, степень перегрузки железом и доза деферазирокса оказывали влияние на достижение конечной точки (снижение СЖП до целевого уровня). У пациентов, принимавших деферазирокс в дозе 5 или 10 мг/кг/день СЖП увеличивалась у большинства пациентов при любом уровне поступления железа. При приеме деферазирокса в дозе 20 мг/кг/день у 47% и 55% пациентов в категориях с высоким и средним уровнем поступления железа, соответственно, и у 75% пациентов в категории с низким уровнем поступления железа было достигнуто снижение СЖП. При приеме деферазирокса в дозе 30 мг/кг/день снижение СЖП было достигнуто у 96% пациентов в категории с низким поступлением железа. В тесте ненулевой корреляции Cochran-Mantel-Haenszel между СЖП-ответом и поступлением железа с поправкой на дозу деферазирокса продемонстрирована статистически значимая корреляция (p=0,0055).

Таким образом, значимое снижение уровня СЖП и сывороточного ферритина наблюдалось при приеме деферазирокса в дозах от 20 до 30 мг/кг/день. Деферазирокс в дозе менее 20 мг/кг/день не оказывал стойкого влияния на снижения уровней СЖП и сывороточного ферритина. На основании полученных данных была рекомендована стартовая доза деферазирокса 20 мг/кг/день [6, 15].

**Рисунок 4-1.** Доля пациентов с увеличением или уменьшением СЖП в зависимости от нагрузки железом и дозы деферазирокса [6].



**Исследование 0108 (CICL670A0108, NCT00061763)**

Исследование проводилось как открытое, несравнительное с целью оценки эффективности и безопасности диспергируемых таблеток деферазирокса, назначаемых в течение 1 года пациентам с перегрузкой железом и гемосидерозом, возникших на фоне гемотрансфузионной терапии вследствие хронической анемии. Пациенты получали деферазирокс в дозах 5, 10, 20 или 30 мг/кг/день на основе исходного уровня СЖП.

Всего в этом исследовании терапию деферазироксом получили 184 пациента: 85 пациентов с бета-талассемией и 99 пациентов с другими врожденными или приобретенными анемиями (МДС, n=47; АДБ, n=30; другие, n=22). Девятнадцать процентов (19%) пациентов были моложе 16 лет, 16% пациентов были в возрасте 65 лет и старше [15].

Общий уровень эффективности терапии составил 50,5% [n = 184, 95% ДИ (43,3, 57,8)]. Однако, без учета пациентов, у которых оценка СЖП не была проведена в конце исследования, общий показатель эффективности составил 63,3% [n = 147, 95% ДИ (55,5, 71,1)]. Показатели эффективности в группах МДС, АБД, других анемий и бета-талассемии составили 78,6% (63,4, 93,8), 53,8% (34,7, 73,0), 70,6% (48,9, 92,2) и 59,2% (48,2, 70,3), соответственно, если учитывать только пациентов с оценкой СЖП в конце исследования [7].

У пациентов с исходным СЖП ≥7 мг Fe/г сухого вещества печени, деферазирокс, в начальной дозе 20 или 30 мг/кг/день, приводил к статистически значимому снижению СЖП (P <0,001). Абсолютное снижение СЖП от исходного уровня через 1 год терапии составило -4,2 мг Fe/г сухого вещества печени [15]. Изменения СЖП были наиболее выражены у пациентов с МДС (-9,4 мг Fe/г сухого вещества печени при начальной дозе деферазирокса 30 мг/кг/день) и наименее выражены у пациентов с АДБ (-3,2 мг Fe/г сухого вещества печени при начальной дозе деферазирокса 30 мг/кг/день) и совпадали с относительными изменениями в уровне сывороточного ферритина: -1581 и -143 мкг/л, соответственно (Табл. 4-2) [7].

**Таблица 4-2**. Изменения в показателях СЖП и уровня ферритина сыворотки согласно начальной дозе деферазирокса и группе заболевания (для пациентов, у которых проводилась оценка СЖП в конце исследования) [7].

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Начальная доза, мг/кг/день** | **Изменение нагрузке железом (на основе имеющихся данных)** | **МДС (n=28)** | **АДБ (n=26)** | **Другие анемии (n=17)** | **Бета-талассемия (n=76)** |
| 5 | Число пациентов | 3 | 1 | 0 | 1 |
| Изменение в уровня ферритина сыворотки, мкг/л | 2620 ± 2473 | 2473 | – | 2071 |
| Изменение в СЖП, мг Fe/г сухого вещества | 7,4 ± 4,9 | 7,6 | – | 11,4 |
| 10 | Число пациентов | 6 | 3 | 0 | 8 |
| Изменение в уровня ферритина сыворотки, мкг/л | 196 ± 1097 | 1084 ± 392 | – | 1116 ± 642 |
| Изменение в СЖП, мг Fe/г сухого вещества | −3,4 ± 5,6 | 5,7 ± 6,2 | – | 6,5 ± 3,2 |
| 20 | Число пациентов | 7 | 7 | 8 | 17 |
| Изменение в уровня ферритина сыворотки, мкг/л | −410 ± 1632 | −364 ± 1002 | −894 ± 957 | 385 ± 876 |
| Изменение в СЖП, мг Fe/г сухого вещества | −10,7 ± 5,2 | −4,6 ± 6,6 | −3,2 ± 7,0 | −1,1 ± 4,2 |
| 30 | Число пациентов | 12 | 15 | 9 | 50 |
| Изменение в уровня ферритина сыворотки, мкг/л | −1581 ± 1653 | −143 ± 1328 | −443 ± 1906 | −1019 ± 1651 |
| Изменение в СЖП, мг Fe/г сухого вещества | −9,4 ± 5,9 | −3,2 ± 8,4 | −4,4 ± 7,6 | −8,0 ± 8,5 |
| Все | Эффективность хелатирования, % | 33,9 ± 20,0 | 26,7 ± 16,1 | 26,6 ± 15,0 | 26,7 ± 12,3 |

Экскреция железа наблюдалась при применении доз деферазирокса выше 5 мг/кг/день. Отмечено влияние дозы на экскрецию железа (p <0,001) без статистически значимой разницы согласно группам заболеваний (p = 0,14). Общая средняя экскреция железа составила 0,22, 0,44 и 0,53 мг/кг/день для доз 10, 20 и 30 мг/кг/день, соответственно [7].

**Рисунок 4-2.** Экскреция железа в мг/кг/день ( ± стандартное отклонение) по группе заболевания для доз деферазирокса выше 5 мг/кг/день. [7].

An external file that holds a picture, illustration, etc.
Object name is ejh0080-0168-f2.jpg

Поскольку эффективность хелатирования и экскреция железа существенно не различались между группами заболеваний, различия в изменениях СЖП согласуются со средним поступлением железа при трансфузии (наименьшее при МДС: 0,28 ± 0,14 мг/кг/день; наибольшее при АДБ: 0,4 ± 0,11 мг/кг/день). В целом, изменения СЖП зависели от дозы (p<0,001) и уровня поступления железа при трансфузии (p<0,01), но не различались статистически между группами заболевания. Изменения сывороточного ферритина и СЖП коррелировали независимо от группы заболевания (r = 0,59), что подтверждает возможность использования сывороточного ферритина для мониторинга терапии деферазироксом. Таким образом, эти результаты показывают, что в дополнение к дозе степень потребления железа при переливании является ключевым фактором, определяющим исход хелаторной терапии при различных заболеваниях [7].

**Исследование 0109 (CICL670A0109, NCT00067080)**

Эффективность и безопасность деферазирокса в сравнении с дефероксамином у пациентов с серповидно-клеточной анемией и трансфузионным гемосидерозом изучали в многоцентровом, открытом, рандомизированном исследовании в течение 1 года. Пациенты, в зависимости от исходного уровня СЖП, принимали деферазирокс в дозах 5, 10, 20 или 30 мг/кг/день, другой группе назначали дефероксамин в дозах 20-60 мг/кг/день подкожно в течение 5 дней.

Всего в исследование было включено 195 пациентов в 44 исследовательских центрах в США, Франции, Италии, Великобритании и Канаде: 132 принимали деферазирокс и 63 – дефероксамин. Около 44% пациентов были моложе 16 лет, 91% были представителями негроидной расы. Две группы были хорошо сбалансированы по возрасту, типу трансфузионной терапии и истории предшествующей хелаторной терапии. Исходные значения СЖП и ферритина в двух группах были одинаково повышены [8, 15].

Основной конечной точкой эффективности было изменение СЖП по сравнению с исходным уровнем, оцененным через 52 недели и скорректированным в соответствии с категорией переливания (простое, обменное, простое и обменное).

У пациентов, получавших деферазирокс (n=113), в конце исследования среднее изменение СЖП составляло -1,3 мг Fe/г сухого вещества печени по сравнению с исходным уровнем, и -0,7 мг Fe/г сухого вещества печени у пациентов, получавших дефероксамин (n=54). Снижение СЖП для всей популяции, получавшей деферазирокс, с поправкой на категорию переливания составило -3,0 ± 6,2 мг Fe/г сухого вещества печени (p <0,001), что сопоставимо с результатом для дефероксамина для всей популяции с поправкой на категорию переливания – на -2,8 ± 10,4 мг Fe/г сухого вещества печени (p = 0,022). Статистически значимое снижение СЖП наблюдалось при терапии деферазироксом в дозах 10–30 мг/кг и при дозе дефероксамина от 35 до <50 мг/кг (рис. 4-3). Аналогичное снижение СЖП произошло во всех возрастных группах пациентов, включенных в исследование.

**Рисунок 4-3.** Скорректированное изменение (среднее ± стандартное отклонение) СЖП в соответствии с назначенной категорией лечения деферазироксом (закрашенные квадраты) и дефероксамином (не закрашенные квадраты) [8].

An external file that holds a picture, illustration, etc.
Object name is bjh0136-0501-f1.jpg

У пациентов, получавших только простые переливания, и у пациентов, получавших только обменные переливания, снижение СЖП, наблюдаемое при применении деферазирокса, составило -1,6 ± 5,78 мг Fe/г сухого вещества печени (n = 62) и -6,6 ± 5, 60 мг Fe/г сухого вещества печени (n = 22), соответственно. Соответствующее снижение у пациентов, получавших дефероксамин, составило -1,4 ± 3,12 мг Fe/г сухого вещества печени (n = 35) и -1,4 ± 3,90 (n = 10), соответственно.

Изменения в уровне сывороточного ферритина в конце исследования в сравнении с исходным уровнем зависели от дозы и, как правило, соответствовали наблюдаемым изменениям СЖП (рис. 4-4). Однако, во время исследования наблюдалась заметная вариабельность этого параметра у пациентов. В общей популяции пациентов, получавших деферазирокс и дефероксамин, наблюдаемые изменения в уровне сывороточного ферритина составили -183 ± 1651 мкг/л и -558 ± 951 мкг/л, соответственно.

**Рисунок 4-4.** Изменение (среднее ± стандартное отклонение) уровня ферритина сыворотки в соответствии с категорией исходного уровня СЖП при терапии деферазироксом (закрашенные квадраты) и дефероксамином (не закрашенные квадраты) [8].

An external file that holds a picture, illustration, etc.
Object name is bjh0136-0501-f2.jpg

**Исследование EPIC (CICL670A2409, NCT00171821)**

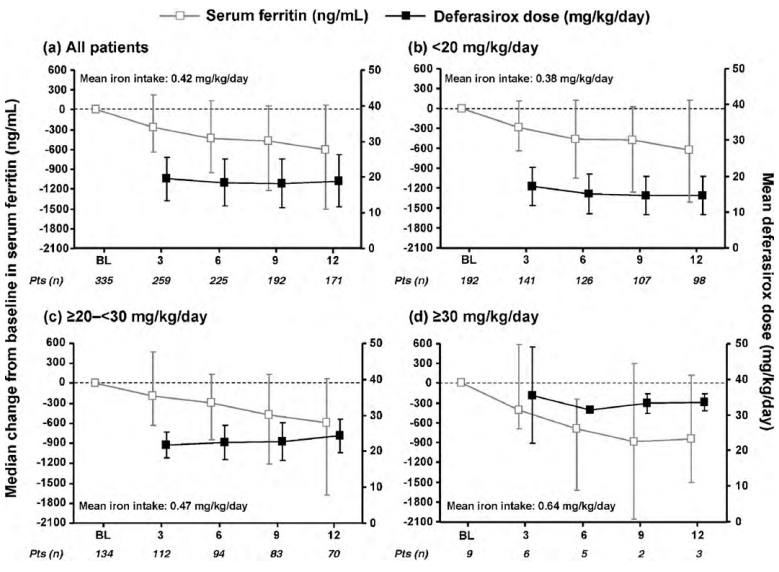
После проведения нескольких клинических исследований деферазирокса (Exjade) был сделан вывод, что, помимо исходного содержания железа в организме, при выборе доз следует учитывать железо, которое продолжает поступать вместе с гемотрансфузиями. В исследовании EPIC – самом крупном из когда-либо проведенных исследований хелаторов железа, которое продолжалось 1 год, впервые была дана оценка эффективности разных стартовых доз деферазирокса в зависимости от количества поступающего железа при гемотрансфузиях, с последующим титрованием дозы на основе определения сывороточного ферритина и маркеров безопасности у пациентов в возрасте ≥2 лет с трансфузионным гемосидерозом при различных типах анемии.

Рекомендуемая начальная доза составляла 20 мг/кг/день для пациентов, получающих 2-4 единицы эритроцитов в месяц, и 10 или 30 мг/кг/день для пациентов, получающих менее или более частые переливания крови, соответственно. Корректировка дозы производилась в зависимости от концентрации ферритина в сыворотке каждые 3 месяца и постоянной оценке маркеров безопасности. Первичной конечной точкой эффективности было изменение концентрации сывороточного ферритина через 52 недели по сравнению с исходным уровнем [9, 10].

Было включено 1744 пациента со следующими состояниями: талассемия (n=1115), МДС (n=341), апластическая анемия (n=116), серповидноклеточная анемия (n=80), редкие анемии (n=43) и другие анемии после переливания крови (n=49). Примерно половина пациентов с МДС получали предыдущую хелаторную терапию, и исходные демографические данные были сравнимы между пациентами, ранее получавшими хелаторную терапию, и наивными пациентами. Медиана базового уровня сывороточного ферритина составляла 2730 нг/мл для всей популяции, а для наивных пациентов и пациентов, ранее получавших хелаторную терапию, – 2716 и 2764 нг, соответственно [10].

На основании анализа LOCF (last observation carried forward, использование последнего доступного (результата) наблюдения) общий средний уровень ферритина в сыворотке снизился на 253 нг/мл (р = 0,002) по сравнению с исходным уровнем после 1 года приема деферазирокса. У пациентов, завершивших 1 год терапии, среднее снижение уровня ферритина составило 606 нг/мл (рис. 4-5-а). У пациентов с самым низким средним поступлением железа было отмечено значительное медианное снижение сывороточного ферритина при применении средней фактической дозы деферазирокса <20 мг/кг/день (p = 0,001, анализ LOCF; рис. 4-5-b). Пациенты, получающие среднюю фактическую дозу деферазирокса от 20 до 30 мг/кг/день, имели более высокий исходный уровень ферритина сыворотки и более высокий уровень поступления железа, и поэтому нуждались в более высоких дозах деферазирокса для достижения сопоставимого снижения сывороточного ферритина (анализ LOCF; рис. 4-5-c). Пациенты с самым высоким исходным уровнем ферритина в сыворотке крови и самым высоким уровнем поступления железа нуждались в дозах деферазирокса 30 мг/кг/день и выше для значимого снижения уровня ферритина (LOCF анализ; Рис. 4-5-d) [10].

**Рисунок 4-5.** Медианная доза деферазирокса ( ± стандартное отклонение) и медианное изменение в уровне ферритина сыворотки ( ± 25-ый/75-ый перцентиль) в соответствии со средней фактической дозой деферазирокса [10].



Через 1 год медиана сывороточного ферритина снизилась по сравнению с исходным уровнем как у наивных пациентов, так и у пациентов, ранее получавших хелаторную терапию; относительные изменения медианы составили 35% (2716–1754 нг/мл) и 22% (2764–2011 нг/мл), соответственно. Хотя уменьшение медианного значения было значимым только у наивных пациентов (p = 0,004, анализ LOCF), медианное значение через 1 год терапии существенно не различалась между двумя группами (p = 0,107). Наблюдалось стойкое снижение лабильного железа в плазме.

Анализ данных этого большого проспективного исследования подтверждает эффективность хелаторной терапии деферазироксом при различных анемиях, стартовая доза которого подбиралась в зависимости от поступления железа во время гемотрансфузий с последующим титрованием дозы на основе определения сывороточного ферритина и маркеров безопасности.

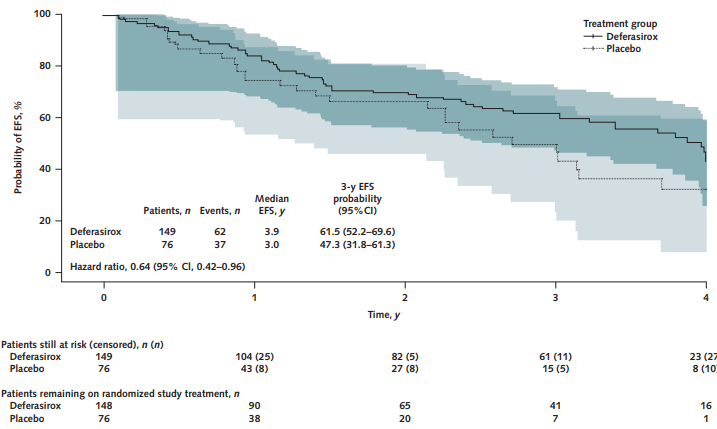
**Исследование TELESTO (2302, CICL670A2302, NCT00940602)**

В данном исследовании изучали бессобытийную выживаемость у пациентов с МДС низкого и умеренного риска, получающих хелаторную терапию деферазироксом в сравнении с плацебо в связи с трансфузионной перегрузкой железом. Исследование было рандомизированным двойным слепым, плацебо-контролируемым и проводилось в период с 2010 по 2018 год.

В исследование было включено 225 пациентов, из которых 149 получали деферазирокс и 76 получали плацебо. Доза деферазирокса (или соответствующее плацебо) составила 10 мг/кг/день (один раз в день) в течение первых 2 недель лечения, затем 20 мг/кг/день (один раз в день) с недели 2 до конца лечения. После 3 месяцев лечения в дозе 20 мг/кг/день дозу разрешалось скорректировать на 5 или 10 мг/кг/день до 40 мг/кг/день на основании концентрации ферритина в сыворотке. Когда был достигнут целевой уровень ферритина в сыворотке (в диапазоне 500-1000 мкг/л), доза могла быть уменьшена на 50% для поддержания концентрации ферритина в сыворотке в пределах целевого диапазона.

Бессобытийная выживаемость (event-free survival, EFS) определялась как время от даты рандомизации до даты первого задокументированного нефатального события (ухудшение сердечной функции, госпитализация по поводу застойной сердечной недостаточности, нарушение функции печени, цирроз печени, трансформация в ОМЛ) или в случае смерти, в зависимости от того, что наступит раньше. Данные были цензурированы у тех участников, у которых не развилось никаких нефатальных событий на момент точки отсечения данных (конец исследования), а также у тех, которые прекратили участие в исследовании до момента отсечения данных при отсутствии нефатальных событий.

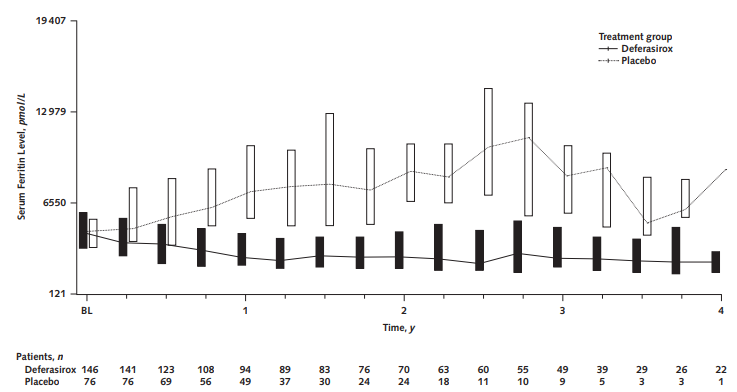
**Рисунок 4-6.** Кривая Каплана-Майера бессобытийной выживаемости при применении деферазирокса и плацебо [12].



Медиана длительности лечения составляла 1,6 лет (межквартильный диапазон (МКД) 0,5–3,1 года) в группе деферазирокса и 1,0 год (МКД: 0,6–2,0 года) в группе плацебо. Медиана EFS увеличивалась примерно на 1 год у тех пациентов, которые принимали деферазирокс в сравнении с плацебо (3,9 лет [95%ДИ: 3,2–4,3 лет] против 3,0 года [95%ДИ: 2,2–3,7 года], соответственно; отношение рисков составило 0,64 [95%ДИ: 0,42–0,96]). Расчетная вероятность EFS через 3 года составила 61,5% (ДИ от 52,2% до 69,6%) с деферазироксом и 47,3% (ДИ от 31,8% до 61,3%) с плацебо (разница в лечении, 14,2 процентных пункта [ДИ, от 3,0 до 32,0 процентных пунктов]). На рисунке ниже представлены кривые Каплана-Майера, полученные в исследовании [12].

Уровень ферритина в сыворотке крови со временем снижался при приеме деферазирокса и повышался при приеме плацебо (рис. 4-7). Среднее изменение уровня ферритина от исходного уровня составлял -865 пмоль/л (МКД, от -2049 до 288 пмоль / л) и 1876 пмоль/л (МКД, от 155 до 5029 пмоль/л) при применении деферазирокса и плацебо, соответственно.

**Рисунок 4-7.** Медиана изменения уровня ферритина сыворотки в ходе исследования [12].



**Обобщенная оценка эффективности деферазирокса в 5-ти неконтролируемых исследованиях у пациентов с МДС**

Оценку эффективности деферазирокса также проводили в пяти неконтролируемых исследованиях с общим количеством пациентов 627 человек, в анамнезе у которых был МДС. Эффективность оценивали по параметрам СЖП (125 пациентов) и уровню сывороточного ферритина (627 пациентов). Продолжительность этих исследований варьировалась от 1 (n=365) до 5 (n=47) лет. Завершили участие в исследовании в соответствии с протоколом в 1-й год 51% пациентов, 52% в 3-летнем исследовании и 22% в 5-летнем исследовании.

За 1 год наблюдения в этих объединенных исследованиях среднее изменение сывороточного ферритина составило -332,8 ( ± 2615,59) мкг/л (n=593), а среднее изменение СЖП составило -5,9 ( ± 8,32) мг Fe/г сухого вещества печени (n=68). Результаты этих объединенных исследований с участием 627 пациентов с МДС свидетельствуют о том, что сывороточный ферритин и СЖП продолжают снижаться после 1 года терапии деферазироксом, поэтому его прием может быть продолжен.

#### 4.2.1.2. Эффективность деферазирокса (диспергируемые таблетки) у пациентов с нетрансфузионной перегрузкой железом

**Исследование THALASSA (2209, CICL670A2209, NCT00873041)**

Первая часть данного исследования проводилась как рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, с целью изучения безопасности и эффективности диспергируемых таблеток деферазирокса у пациентов в возрасте ≥10 лет с NTDT. У пациентов, отобранных для участия, при скрининге значение СЖП составляло не менее 5 мг Fe/г сухого вещества печени по результатам 2 последовательных измерений с интервалом 14 дней с помощью МРТ в режиме R2, уровень ферритина в сыворотке превышал 300 мкг/л. В общей сложности были рандомизированы 166 пациентов, из них 55 в группу, принимавшую деферазирокс в дозе 5 мг/кг/день, 55 – в группу, принимавшую деферазирокс в дозе 10 мг/кг/день, и 56 – в группу плацебо (по 28 в каждую соответствующую парную группу).

Дозы могли быть увеличены через 6 месяцев, если СЖП превышал 7 мг Fe/г сухого вещества печени, а снижение СЖП по сравнению с исходным уровнем было менее 15%. В исследование было включено 89 мужчин и 77 женщин. Основным заболеванием была промежуточная бета-талассемия у 95 (57%) пациентов, HbE бета-талассемия у 49 (30%) пациентов и альфа-талассемия у 22 (13%) пациентов. В исследовании приняли участие 17 детей. Европеоиды составляли 57% исследуемой популяции, а азиаты – 42%.

Медиана исходного уровня СЖП для всех пациентов составляла 12,1 мг Fe/г сухого вещества печени (диапазон от 2,6 до 49,1). Длительность наблюдения составила 1 год. Первичной точкой эффективности являлось изменение СЖП от исходного уровня до 52 недели.

При сравнительном анализе различия были статистически значимыми в пользу обеих групп, принимавших деферазирокс, по сравнению с плацебо (p ≤0,001). Кроме того, статистически значимый эффект деферазирокса наблюдался в пользу группы, получавшей дозу 10 мг/кг/день в сравнении с группой, получавшей деферазирокс в дозе 5 мг/кг/день (p = 0,009). Целевой уровень СЖП (<5 мг Fe/г сухого вещества печени) был достигнут у 15 (27%) из 55 пациентов в группе, получавшей 10 мг/кг/день, у 8 (15%) из 55 пациентов в группе, получавшей 5 мг/кг/день и у 2 (4%) из 56 пациентов в группах, получавших плацебо.

В открытой части исследования THALASSA принимали участие пациенты, включенные ранее в фазу с двойным слепым назначением деферазирокса («слепая фаза»), в том числе с перекрестной заменой плацебо на деферазирокс. Стартовая доза деферазирокса рассчитывалась на основе значений СЖП при завершении «слепой фазы» и составляла 20 мг/кг/день при СЖП>15 мг Fe/г сухого вещества печени, 10 мг/кг/день при СЖП от 3 до 15 мг Fe/г сухого вещества печени, либо проводилось только наблюдение при СЖП <3 мг Fe/г сухого вещества печени. Если ранее было достигнуто относительное снижение СЖП ≥30%, пациенты моли продолжить прием деферазирокса в дозе 5 мг/кг/день. Доза деферазирокса могла быть увеличена до максимального значения 20 мг/кг/день через 6 месяцев при значении СЖП >7 мг Fe/г сухого вещества печени и относительном снижении СЖП <15% в сравнении с исходным значением. Первичная конечная точка определялась как доля пациентов, у которых было достигнуто целевое значение СЖП <5 мг Fe/г сухого вещества печени. Всего было включено 133 пациента. 20 пациентов начали участие в открытой фазе при значении СЖП <5 мг Fe/г сухого вещества печени. Из 113 пациентов, у которых исходно в начале открытой фазы значение СЖП составило ≥5 мг Fe/г сухого вещества печени, целевой уровень был достигнут у 39 (35%) пациентов. У 10% (4/39) пациентов деферазирокс был назначен в дозе 20 мг/кг/день при исходном значении СЖП >15 мг Fe/г сухого вещества печени, у 51% (31/61) пациентов – в дозе 10 мг/кг/день при исходном значении СЖП от 3 до 15 мг Fe/г сухого вещества печени.

Результаты обеих фаз исследования THALASSA приведены в таблице 4-3.

**Таблица 4-3.** Абсолютные изменения СЖП через 52 недели по результатам исследования THALASSA.

| **THALASSA** | **Стартовая доза деферазирокса** | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Плацебо** | **5 мг/кг/день** | **10 мг/кг/день** | **20 мг/кг/день** |
| **Слепая фаза** | - | - | - | - |
| Число пациентов | N=54 | N=51 | N=54 | - |
| СЖП исходно | 16,1 | 13,4 | 14,4 | - |
| Среднее изменение СЖП | +0,4 | -2,0 | -3,8 | - |
| 95%ДИ | (-0,6 - +3,1) | (-2,9 - -1,0) | (-4,8 - -2,9) |  |
| **Открытая фаза** | - | - | - | - |
| Число пациентов | - | N=8 | N=77 | N=43 |
| СЖП исходно | - | 5,6 | 8,8 | 23,5 |
| Среднее изменение СЖП | - | -1,5 | -2,8 | -9,1 |
| 95%ДИ | - | (-3,7 - +0,7) | (-3,4 - -2,2) | (-11,0 - -7,3) |
| Единица измерения СЖП=мг Fe/г сухого вещества печени  Показатель СЖП и его изменение представлен как LSM (least square mean) | | | | |

#### 4.2.1.3. Эффективность деферазирокса в сравнительном исследовании лекарственных форм диспергируемые таблетки и таблетки, покрытые пленочной оболочкой

**Исследование ECLIPSE (2201, CICL670F2201, NCT02125877)**

В рандомизированном открытом исследовании фазы II ECLIPSE оценивалась безопасность, фармакокинетика и данные специализированных опросников, заполняемых самим пациентом (patient reported outcomes, PRO) препаратов деферазирокса в лекарственной форме диспергируемой таблетки (ДТ) и таблетки, покрытой оболочкой (ТПО).

Исследуемая терапия проводилась в течение 24 недель. Участниками исследования были пациенты в возрасте старше 10 лет с трансфузионно-зависимой талассемией, МДС очень низкого, низкого, промежуточного риска по пересмотренной интернациональной прогностической шкале (Revised International Prognostic Scoring System, IPSS-R), как ранее не получавших, так и получавших хелаторную терапию.

Пациенты также должны были иметь в анамнезе переливание >20 единиц эритроциной массы, предполагаемую потребность в переливании >8 единиц в год во время исследования и концентрацию ферритина сыворотки >1000 нг/мл при скрининге. Ключевыми критериями исключения были: клиренс креатинина (КК) <60 мл/мин или <40 мл/мин (в зависимости от локально утвержденной инструкции по применению); креатинин сыворотки (КС)>1,5 × ВГН; АЛТ>5 × ВГН (если концентрация железа в печени не превышала 10 мг Fe/г сухого вещества печени за 6 месяцев до скрининга); соотношение белок/креатинин в моче >0,5 мг/мг; или нарушение функции ЖКТ.

Первичной конечной точкой была общая безопасность препаратов деферазирокса ДТ и ТПО, измеряемая по частоте и тяжести НЯ и изменениям лабораторных показателей в динамике от исходного уровня до окончания 24 недель терапии. Вторичные конечные точки были представлены в виде отдельных НЯ со стороны желудочно-кишечного тракта (диарея, запор, тошнота, рвота и боль в животе) во время лечения, оценку комплаентности, удовлетворенность пациента, вкусовых качеств и симптомов со стороны ЖКТ с использованием опросников PRO и изучение фармакокинетики обеих лекарственных форм.

У пациентов, ранее не получавших хелаторную терапию, стартовая доза деферазирокса составила 20 мг/кг/день в составе ДТ и 14 мг/кг/день в составе ТПО. Пациенты, ранее получавшие хелаторную терапию (деферазирокс ДТ, дефероксамин, деферипрон), находились в периоде отмывки в течение 5 дней перед рандомизацией.

Деферазирокс ДТ принимали натощак, за 30 мин до очередного приема пищи; деферазирокс ТПО принимали не позже 12:00 дня натощак или с легким завтраком (≈250 ккал).

Титрование дозы деферазирокса проводили каждые 4 недели в соответствии с концентрацией ферритина в сыворотке и решения исследователя для пациентов, ранее не получавших хелаторную терапию и каждые 3 месяца для пациентов, ранее получавших хелаторную терапию, с инкрементом 5-10 мг/кг/день для формы ДТ и 3,5-7 мг/кг/день для формы ТПО. Максимальная доза при этом составила 40 мг/кг/день для ДТ или 28 мг/кг/день для ТПО.

Сто семьдесят три пациента были рандомизированы в соотношении 1:1 в группу ДТ (n=86) или в группу ТПО (n=87), в каждой из которых пациенты принимали деферазирокс в соответствующей лекарственной форме. Далее приводятся результаты анализа эффективности. Результаты по первичной конечной точке представлены в разделе 4.2.2.3 «Безопасность деферазирокса в сравнительном исследовании лекарственных форм диспергируемые таблетки и таблетки, покрытые пленочной оболочкой».

У пациентов, получавших ДТ, средний уровень сывороточного ферритина (диапазон) снизился с 2485 (915-8250) нг/мл на исходном уровне до 2064 (439-16 500) нг/мл в конце лечения. У пациентов, получавших ТПО, медиана сывороточного ферритина (диапазон) снизилась с 2983 (939-8250) нг/мл до 2302 (443-8250) нг/мл. Абсолютное изменение среднего уровня ферритина в сыворотке (диапазон) у пациентов, получавших ТПО, составляло -350 (-4440 до 3572) нг/мл, а у пациентов, получавших ДТ – около -85,5 (от -2146 до 8250) нг/мл, что соответствует относительному изменению -14,0% при приеме ТПО и -4,1% при приеме ДТ.

Концентрации деферазирокса перед введением препаратов в стабильном состоянии (Ctrough) были аналогичны для лекарственных форм ДТ и ТПО на протяжении всего исследования. Среднее геометрическое значение Ctrough (с поправкой на дозу) для ДТ и ТПО составило 25,2 мкмоль/л по сравнению с 23,4 мкмоль/л на 3 неделе, 26,1 мкмоль/л по сравнению с 23,6 мкмоль/л на 13 неделе и 32,3 мкмоль/л по сравнению с 31,4 мкмоль/л на 21 неделе, соответственно.

Геометрические средние концентрации деферазирокса через 2 часа после приема в равновесном состоянии были немного выше для лекарственной формы ТПО, чем у ДТ на 3-й неделе (80,9 против 69,4 ммоль/л), 13-я неделя (85,5 против 67,8 ммоль/л) и 21-я неделя (92,7 против 71,8 ммоль/л).

Изменчивость фармакокинетики, выраженная через коэффициент вариации среднего геометрического, была меньше для ТПО, чем для ДТ. Результаты были схожими с нормализацией дозы или без нее, что позволяет предположить, что общее воздействие деферазирокса было одинаковым для обоих лекарственных форм, с немного более высокими концентрациями после приема ТПО. Результаты ФК-исследования соответствовали данным, ранее полученным на здоровых добровольцах.

### 4.2.2. Безопасность деферазирокса в рамках регистрационных исследований

В основных исследованиях деферазирокса по крайней мере одну дозу препарата в лекарственной форме ДТ получили 3309 пациентов с альфа- и бета-талассемией, МДС, АДБ, апластической анемией, серповидноклеточной анемией и редкими анемиям и 87 пациентов с трансфузионно-зависимой талассемией или МДС получили по крайней мере одну дозу деферазирокса в лекарственной форме ТПО. В исследования включали пациентов в возрасте от 2 лет при показании трансфузионная перегрузка железом и в возрасте от 10 лет при показании NTDT.

У пациентов с хронической посттрансфузионной перегрузкой железом наиболее частые НР, о которых сообщалось при длительной терапии деферазироксом в виде диспергируемых таблеток у взрослых и детей, включают нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ, 26%), главным образом тошнота, рвота, диарея, боль в животе и дерматологические нарушения (7%) − кожная сыпь. Эти реакции являлись дозозависимыми, в основном слабо или умеренно выраженными, имели транзиторный характер и в большинстве случаев разрешались самостоятельно даже при продолжении лечения. Незначительное непрогрессирующее увеличение концентрации креатинина в сыворотке крови, в основном в пределах границ нормы, наблюдалось почти у 36% пациентов, было дозозависимым и зачастую разрешалось самостоятельно. У пациентов с хронической посттрансфузионной перегрузкой железом при применении деферазирокса в виде диспергируемых таблеток в 2% случаев отмечалось повышение активности «печеночных» трансаминаз, не зависящее от дозы препарата. Нечасто (0,3%) наблюдалось повышение активности «печеночных» трансаминаз более чем в 10 раз выше ВГН, позволяющее предположить развитие гепатита.

В клиническом исследовании у пациентов с NTDT, наиболее частыми НР при применении деферазирокса в дозе 10 мг/кг/день были диарея (9,1%), кожная сыпь (9,1%), тошнота (7,3%). Увеличение концентрации креатинина в сыворотке крови и снижение клиренса креатинина отмечалось в 5,5% и 1,8% случаев, соответственно. Увеличение активности «печеночных» трансаминаз более чем в 2 раза по сравнению с исходными показателями и более чем в 5 раз выше ВГН отмечалось у 1,8% пациентов.

Частота нежелательных явлений (НЯ) не зависела от пола, возраста, этнической принадлежности и расы. В пост-маркетинговых исследованиях, в частности в пятилетнем наблюдательном исследовании у 267 детей от 2 до 6 лет с посттрансфузионной перегрузкой железом, получавших деферазирокс, наиболее часто встречались такие побочные явления как увеличение активности АЛТ (21,1%) и (АСТ) 11,9%), рвота (5,4%), кожная сыпь (5,0%), увеличение концентрации креатинина в крови (3,8%), боль в животе (3,1%) и диарея (1,9%). Влияния на общее развитие и рост детей отмечено не было.

Частота прекращения участия в КИ по причине развития нежелательных явлений варьировала от около 1% (в исследованиях 0107 и EPIC) и до 20,3% (исследование TELESTO), в среднем составляла до 10%. Отмечена более высокая приверженность лечению при лечении деферазироксом ТПО в сравнении с ДТ по причине удобства применения и отсутствия неблагоприятных характеристик, таких как неприятный вкус или послевкусие. В общем, профиль безопасности деферазирокса в регистрационных исследованиях был сравнимым с плацебо.

#### 4.2.2.1. Безопасность деферазирокса (диспергируемые таблетки) у пациентов с трансфузионной перегрузкой железом

**Исследование 0107 (CICL670A0107, NCT00061750)**

В основном исследовании III фазы терапия деферазироксом характеризовалась удовлетворительным профилем переносимости: частота развития НЯ была сопоставимой в группе деферазирокса и дефероксамина. В таблице ниже представлены основные НЯ (частота в группе деферазирокса>5%), зарегистрированные в данном исследовании [15].

**Таблица 4-4.** Нежелательные явления в исследовании III фазы у пациентов с трансфузионной перегрузкой железом [15].

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Нежелательные явления** | **Группа деферазирокса N=296**  **n (%)** | **Группа дефероксамина N=296**  **N (%)** |
| Боль в животеa | 63 (21) | 41 (14) |
| Диарея | 35 (12) | 21 (7) |
| Повышение уровня креатининаb | 33 (11) | 0 (0) |
| Тошнота | 31 (11) | 14 (5) |
| Рвота | 30 (10) | 28 (10) |
| Сыпь | 25 (8) | 9 (3) |
| Примечание:  a НЯ «боль в животе» включало жалобы на боль в животе, боль в нижней области живота и боль в верхней области живота  b НЯ «повышение уровня креатинина» включало случаи задокументированные как «повышение креатинина в крови» и «аномальный уровень креатинина в крови». | | |

В общей сложности у 113 (38%) пациентов, получавших деферазирокс, уровень креатинина в сыворотке повысился относительно исходного уровня на 33% и выше, у 7 (2%) пациентов повышение было клинически значимым, так как превышало ВГН (Табл. 4-5). Повышение уровня креатинина в сыворотке крови было дозозависимым, в связи с чем 25-и (8%) пациентам потребовалось снижение дозы препарата. Также, у 17 (6%) пациентов, получавших деферазирокс, наблюдалось повышение уровня сывороточной глутамино-пировиноградной трансаминазы (ГПТ) или аланинаминотрансферазы (АЛТ) более чем 5× ВГН на 2-х визитах подряд. Из них у 2 пациентов результаты биопсии печени подтвердили развитие лекарственно индуцированный гепатит, что стало основанием прекращения терапии деферазироксом. Еще 2 пациентов, у которых отмечалось повышение ГПТ/АЛТ менее, чем 5×ВГН, отказались продолжать терапию деферазироксом. Степень повышения уровня трансаминаз не зависела от дозы дефероксамина [15].

**Таблица 4-5.** Число пациентов с повышением уровня креатинина и ГПТ/АЛТ в исследовании III фазы у пациентов с трансфузионной перегрузкой железом [15].

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Лабораторный показатель** | **Группа деферазирокса N=296**  **n (%)** | **Группа дефероксамина N=296**  **n (%)** |
| **Креатинин сыворотки** | | |
| Повышение уровня креатинина >33% от исходного уровня на 2-х визитах подряд | 113 (38) | 41 (14) |
| Повышение уровня креатинина >33% от исходного уровня и > ВГН на 2-х визитах подряд | 7 (2) | 1 (0) |
| **ГПТ/АЛТ** | | |
| ГПТ/АЛТ >5×ВГН на 2-х визитах | 25 (8) | 7 (2) |
| ГПТ/АЛТ >5×ВГН на 2-х визитах подряд | 17 (6) | 5 (2) |

Побочные реакции, которые привели к прекращению приема препарата, включали аномальные функциональные пробы печени (2 пациента) и лекарственный гепатит (2 пациента), кожная сыпь, глюкозурия/протеинурия, пурпура Шенлейна Геноха, гиперактивность/бессонница, лекарственная лихорадка и катаракта (по 1 пациенту) [15].

**Исследование 0108 (CICL670A0108, NCT00061763)**

Терапия деферазироксом характеризовалась удовлетворительным профилем безопасности, который можно было клинически контролировать при регулярном наблюдении за пациентом. Временное прерывание лечения отмечено у 24 (51,1%), 7 (23,3%), 10 (45,5%) и 30 (35,3%) пациентов, как минимум один случай коррекции дозы потребовался у 28 (59,6%), 9 (30,0%), 14 (63,6%) и 38 (44,7%) пациентов в группах МДС, АДБ, других анемий и β-талассемии, соответственно. Корректировка дозы и перерывы в лечении были в основном связаны с развитием побочных эффектов или отклонениями в результатах лабораторных анализов и оказали незначительное влияние на общую экспозицию деферазирокса, о чем свидетельствует общая относительная интенсивность дозы (доза во время исследования, деленная на начальную дозу) 0,95.

Наиболее частыми нежелательными реакциями были преходящие желудочно-кишечные явления у 45,6% пациентов, включая боль в животе, тошноту, рвоту, диарею и запор, а также кожную сыпь у 8,7% пациентов. Эти симптомы редко требовали длительной корректировки дозы или прерывания терапии. Повышение сывороточного креатинина > 33% по сравнению с исходным уровнем наблюдалось у 73 пациентов (39,7%), наиболее часто при дозах деферазирокса 20 и 30 мг/кг/день. Это увеличение обычно наблюдалось в начале лечения, было непрогрессирующим и, как правило, показатель оставался в пределах нормы. Ни у одного пациента не наблюдалось прогрессирующего повышения уровня креатинина в сыворотке крови, и ни у одного пациента не развился уровень креатинина в сыворотке более 2×ВГН. Повышение сывороточного креатинина привело к снижению дозы у 32 пациентов (17,4%; все получали деферазирокс в дозе 20 или 30 мг/кг/день) и способствовало прекращению лечения у 4 пациентов (2,1%). Уровни креатинина в сыворотке снизились после снижения дозы у 14 пациентов и не прогрессировали у остальных пациентов. Повышение уровня АЛТ (> 5×ВГН на ≥2 последовательных визитах после базового исследования) наблюдались у 14 пациентов (7,6%), у всех, кроме 1 пациента, было отмечено исходное повышение АЛТ. Исходно, средние значения АЛТ составляли 18, 23, 39 и 60 Ед/л в четырех группах доз (5, 10, 20 или 30 мг/кг/день), соответственно, при этом самые высокие значения наблюдались у пациентов с наивысшим СЖП, которые затем получали наивысшую дозу деферазирокса. В конце исследования общие медианные изменения АЛТ (61, 19, -6 и -20 Ед/л соответственно) соответствовали уровню накопления железа, балансу железа и снижению содержания железа, наблюдаемым при дозах деферазирокса 5, 10, 20 и 30 мг/кг/день, соответственно. Ни одному из пациентов не потребовалось снижения дозы, прерывания или прекращения терапии из-за повышения уровня трансаминаз.

В исследовании не зарегистрировано случаев артралгии, которые, по мнению исследователей, были бы связаны с исследуемым препаратом. Глухота, гипоакузия или внезапная потеря слуха были зарегистрированы у 5 пациентов, 2 случая из которых (1,1%) исследователи сочли, возможно, связанными с приемом исследуемого препарата. Возникновение катаракты было зарегистрировано как нежелательное явление у 2 пациентов (1,1%), оба случая были сочтены исследователями не связанными с исследуемым препаратом.

Всего у 9 пациентов с нормальным абсолютным числом нейтрофилов (АЧН) на начало участия в исследовании развилась нейтропения (АЧН <1,50×109/л, отмеченное на ≥2 последовательных визитах после базового исследования) (3 пациента в группе с МДС, 2-е с АДБ, 3-е с другой анемией и 1 с β-талассемией). У пациента с β-талассемией АЧН составляло приблизительно 1,0×109/л на каждом из 2-х визитов, впоследствии нормализовалось без прерывания терапии или снижения дозы, что свидетельствует о крайне маловероятной связи с приемом деферазирокса. Не было случаев нейтропении, агранулоцитоза или тромбоцитопении, которые исследователи расценивали как связанные с исследуемым препаратом. Не было клинически значимых изменений в уровне меди и цинка в сыворотке крови. Единичный эпизод удлинения интервала QT, не связанный с приемом деферазирокса, произошел в связи с гипокальциемией у пациента с β-талассемией.

У педиатрических пациентов рост и развитие проходили нормально, хотя их небольшое количество и отсутствие группы сравнения не позволяют сделать окончательные выводы.

Доли пациентов в каждой группе, которые окончательно прекратили лечение, показаны в таблице ниже. Во время исследования было зарегистрировано 5 смертей (4 пациента с МДС и 1 с АДБ); 3 были вызваны комбинацией нейтропении и сепсиса [у 2 пациентов была нейтропения на момент включения в исследование (включая пациента с АДБ), и у 1 развилась нейтропения после химиотерапии 5-азацитидином], у 1 была легочная эмболия и у 1 был кардиореспираторный арест. Независимый совет по безопасности программы не счел ни один из случаев смертей связанным с приемом исследуемого препарата.

**Таблица 4-6.** Пациенты, досрочно прекратившие участие в исследовании 0108 [7].

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Показатель** | **МДС (n=47)** | **АДБ (n=30)** | **Другие анемии (n=22)** | **Бета-талассемия (n=85)** |
| Доля пациентов, прекративших участие, % | 38,3 | 3,3 | 22,7 | 9,4 |
| По причине смерти | 8,5 | 3,3 | – | – |
| По причинам, связанным с безопасностью | 14,9 | – | 9,1 | 4,7 |
| По другим причинамa | 14,9 | – | 13,6 | 4,7 |
| Примечания:  a Включая отсутствие необходимости применять препарат и отзыв информированного согласия. | | | | |

**Исследование 0109 (CICL670A0109, NCT00067080)**

Нежелательные явления, независимо от связи с исследуемым препаратом, которые наблюдались у более чем 10% пациентов, получавших любой препарат, представлены в Таблице 4-7. Побочные эффекты, чаще наблюдаемые при приеме деферазирокса, включали боль в животе, тошноту, рвоту, диарею, боль в спине и кожную сыпь. Среди пациентов, получающих дефероксамин, чаще наблюдались кашель, ринофарингит и вирусная инфекция. Подобная частота возникновения нескольких нежелательных явлений, таких как головная боль и инфекция верхних дыхательных путей, после применения каждого препарата, указывает на возможную связь этих НЯ с основным заболеванием или с приемом обоих препаратов [8].

**Таблица 4-7.** Нежелательные явления, частота которых была выше 10% в исследовании 0109 [8].

| **Нежелательные явления, %** | **Деферазирокс (n=132)** | **Дефероксамин (n=63)** | **Все пациенты (n=195)** |
| --- | --- | --- | --- |
| Серповидно-клеточная анемия с кризом | 33,3 | 31,7 | 32,8 |
| Головная боль | 28,8 | 33,3 | 30,3 |
| Боль в животе | 28,0 | 14,3 | 23,6 |
| Тошнота | 22,7 | 11,1 | 19,0 |
| Гипертермия | 21,2 | 17,5 | 20,0 |
| Рвота | 21,2 | 15,9 | 19,5 |
| Диарея | 19,7 | 4,8 | 14,9 |
| Боль в спине | 18,2 | 5,9 | 17,4 |
| Инфекция верхних дыхательных путей | 18,2 | 19,0 | 18,5 |
| Боль в суставах | 15,2 | 14,3 | 14,9 |
| Боль в конечностях | 14,4 | 12,7 | 13,8 |
| Фаринголарингеальная боль | 14,4 | 9,5 | 12,8 |
| Кашель | 13,6 | 20,6 | 15,9 |
| Назофарингит | 13,6 | 20,6 | 15,9 |
| Сыпь | 13,6 | 4,8 | 10,8 |
| Запор | 9,8 | 14,3 | 11,3 |
| Боль в груди | 9,1 | 12,7 | 10,3 |
| Вирусная инфекция | 4,5 | 11,1 | 6,7 |

Побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта после приема деферазирокса обычно носили временный характер и длились максимум около 1 недели. Число пациентов, получавших деферазирокс и дефероксамин, которые сообщили о серьезных нежелательных явлениях, было одинаковым (46,2% и 42,9% соответственно), а наиболее частым серьезным нежелательным явлением в обеих группах была серповидноклеточная анемия с кризом (33,3% и 31,7% пациентов, соответственно) [8].

Гематологические параметры были сходными в группах деферазирокса и дефероксамина. Незначительное стабильное повышение уровня креатинина в сыворотке (на 33% и выше от исходного уровня) наблюдалось у 36,4% и 22,2% пациентов, получавших деферазирокс и дефероксамин, соответственно (Табл. 4-8). Изменение среднего значения креатинина ± стандартное отклонение (диапазон) от исходного уровня до конца исследования составило 6,30 ± 9,00 мкмоль/л (от -8,90 до 39,80 мкмоль/л) для деферазирокса и 3,06 ± 9,43 мкмоль/л (от -17,80 до 22,10 мкмоль/л) для дефероксамина. Число пациентов с уровнем креатинина сыворотки, который также превышал ВГН, было одинаковым в двух группах (2,3% и 3,2%, соответственно). Приблизительно 30% пациентов в группах как деферазирокса, так и дефероксамина имели соотношение белка в моче к креатинину >0,2 мг/мг на исходном уровне, и этот процент не изменился заметно ни в одной из групп в ходе исследования. Повышение уровня ГПТ/АЛТ>5×ВГН на двух последовательных визитах наблюдалось у 5 пациентов (3,8%), получавших деферазирокс, и ни у одного из пациентов, получавших дефероксамин. У 3 пациентов, получавших деферазирокс, уровень АЛТ>5×ВГН наблюдался на скрининге. Повышение было кратковременным у 4 пациентов даже при продолжении приема лекарств. У 1 пациента постоянно повышенный уровень АЛТ привел к прерыванию терапии деферазироксом. После нормализации уровня АЛТ пациенту повторно назначили деферазирокс, и повышение уровня АЛТ повторилось. Лечение было окончательно прекращено, и уровень АЛТ вернулся к норме [8, 15].

**Таблица 4-8.** Число пациентов с повышением уровня креатинина и ГПТ/АЛТ в исследовании 0109 [15].

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Лабораторный показатель** | **Группа деферазирокса N=132**  **n (%)** | **Группа дефероксамина N=63**  **n (%)** |
| **Креатинин сыворотки** | | |
| Повышение уровня креатинина >33% от исходного уровня на 2-х визитах подряд | 48 (36) | 14 (22) |
| Повышение уровня креатинина >33% от исходного уровня и > ВГН на 2-х визитах подряд | 3 (2) | 2 (3) |
| **ГПТ/АЛТ** | | |
| ГПТ/АЛТ >5×ВГН на 2-х визитах | 2 (2) | 0 |
| ГПТ/АЛТ >5×ВГН на 2-х визитах подряд | 5 (4) | 0 |

У педиатрических пациентов рост и развитие при приеме деферазирокса и дефероксамина проходили сходным образом. Изменение скорости роста у пациентов младше 6 лет, от 6 до 12 лет, от 12 до 16 лет составило 7,1 ± 1,7, 6,0 ± 3,2 и 4,6 ± 4,0 см/год, соответственно в группе деферазирокса, по сравнению с 6,1 ± 1,9, 4,8 ± 2,5 и 3,4 ± 3,8 см/год, соответственно, в группе дефероксамина. Кроме того, не было различий в половом созревании между пациентами, получавшими деферазирокс и дефероксамин, по оценке стадий Таннера [8].

**Исследование EPIC (CICL670A2409, NCT00171821)**

В течение масштабного исследования EPIC, длившегося 1 год, НЯ были зарегистрированы у 327 (95,9%) пациентов. Из них связь с препаратом была установлена у 226 пациентов (66,3%). Наиболее частыми НР были диарея, другие желудочно-кишечные симптомы и кожная сыпь (Таблица 4-11). НЯ, связанные с приемом деферазирокса, наблюдались у 143 (73,0%), 77 (57,0%) и 5 (55,6%) пациентов, получившие фактические дозы деферазирокса <20, от ≥20 до 30 и ≥30 мг/кг/день, соответственно. Большинство нежелательных явлений, связанных с приемом препарата, имели легкую или умеренную степень выраженности и не приводили к прекращению приема препарата.

**Таблица 4-9.** Наиболее характерные НЯ, связанные с приемом деферазирокса, в исследовании EPIC [10].

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Нежелательные явления, n (%)** | **Легкая степень** | **Умеренная степень** | **Тяжелая степень** | **Общее** |
| Диарея | 74 (21,7) | 29 (8,5) | 8 (2,3) | 111 (32,6) |
| Тошнота | 34 (10,0) | 10 (2,9) | 1 (0,3) | 45 (13,2) |
| Рвота | 21 (6,2) | 5 (1,5) | – | 26 (7,6) |
| Боль в животе | 14 (4,1) | 11 (3,2) | 1 (0,3) | 26 (7,6) |
| Боль в верхней области живота | 16 (4,7) | 8 (2,3) | 1 (0,3) | 25 (7,3) |
| Сыпь | 13 (3,8) | 6 (1,8) | 4 (1,2) | 23 (6,7) |
| Запор | 16 (4,7) | 5 (1,5) | – | 21 (6,2) |

Различий в профиле безопасности у наивных пациентов и пациентов, ранее получавших хелаторную терапию, выявлено не было. У 14 (4,1%) пациентов было зарегистрировано 19 СНЯ, связанных с применением деферазирокса: желудочно-кишечные расстройства (n = 7), сыпь (n = 3) и по 1 случаю повышения креатинина сыворотки, слабоумия, гипертермии, головной боли, лихорадки, сердечной недостаточности, нейтропении, панцитопении и острой почечной недостаточности (у пациента выявлены различные сопутствующие заболевания, он принимал другие лекарственные средства [Бактрим], предположительно способствующие развитию СНЯ; прием исследуемого препарата был прерван и состояние пациента улучшилось). Средний возраст (стандартное отклонение) пациентов, у которых развитие НЯ, было связано с приемом препарата, составлял 68,1 (10,7) года (диапазон 16–89). Доля пациентов, у которых развитие НЯ, было связано с приемом препарата, составила 64,3% у пациентов в возрасте от 16 до 50 лет, 65,4% у пациентов в возрасте от 50 до 64 лет и 67,1% у пациентов в возрасте ≥65 лет [10].

Через 1 год терапии у пациентов отмечалось снижение уровня АЛТ по сравнению с исходным значением; изменение достоверно коррелировало со снижением сывороточного ферритина (p <0,0001). У пациентов со снижением уровня ферритина до 500 нг/мл активность АЛТ восстанавливалась до референсных значений 20-31 МЕ/л с 59-76 МЕ/л в начале терапии.

В общей сложности 44 (12,9%) пациента прекратили участие в исследовании по причине развития НЯ, расцененных исследователем как связанные с исследуемым препаратом. Из них у 25 (7,3%) пациентов отмечено 35 НЯ со стороны желудочно-кишечного тракта, включая диарею (n = 14), тошноту (n = 8), рвоту (n = 5), боль в верхней части живота (n = 2), боль в животе, колит, запор, гастрит, дуоденит и эзофагит (n = 1 для каждого). Другие НЯ, связанные с приемом препарата, которые привели к прекращению применения деферазирокса включали кожную сыпь (n = 7), повышение уровня креатинина (n = 4) и снижение веса (n = 2). Также, было отмечено 3 случая прекращения приема деферазирокса из-за отклонений в лабораторных показателях: повышение уровня креатинина у 2 пациентов, а также повышение билирубина и гамма-глутамилтрансферазы и снижение числа лейкоцитов у 1 пациента.

В течение исследования произошло 26 (7,6%) смертей по разным причинам, наиболее частым из них является септический шок (n = 4). По мнению исследователей, смерть не была связана с исследуемым препаратом.

Таким образом, частота прекращения приема и профиль нежелательных явлений, выявленные в исследовании EPIC, соответствовали ранее опубликованным данным деферазирокса при МДС [10].

**Исследование TELESTO (2302, CICL670A2302, NCT00940602)**

Неблагоприятные события произошли у 97,3% пациентов, получавших деферазирокс и у 90,8% пациентов, получавших плацебо. Побочные эффекты, которые, по мнению исследователя были связаны с приемом препарата, чаще встречались в группе деферазирокса, чем в группе плацебо (71,6% против 51,3%). Скорректированная на экспозицию частота нежелательных явлений (≥15 событий на 100 пациенто-лет лечения (ПЛЛ)) у получавших деферазирокс по сравнению с плацебо, составила 24,7 vs 23,9 для диареи, 21,8 vs 18,7 для гипертермии, 16,7 vs 22,7 для инфекции верхних дыхательных путей и 15,9 vs 0,9 для увеличения концентрации креатинина в сыворотке (Табл. 4-10).

**Таблица 4-10.** Скорректированная на экспозицию частота НЯ, независимо от связи с препаратом, n (частота на 100 ПЛЛ) [12].

| **Нежелательные явления** | **Группа деферазирокса (n=148)** | | | **Группа плацебо (n=76)** | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Все НЯ** | **Тяжелые НЯ** | **Серьезные НЯ** | **Все НЯ** | **Тяжелые НЯ** | **Серьезные НЯ** |
| Диарея | 53 (24,7) | 4 (1,3) | 5 (1,7) | 20 (23,9) | 2 (1,9) | 4 (3,8) |
| Гипертермия | 51 (21,8) | 11 (3,8) | 14 (4,9) | 17 (18,7) | 3 (2,9) | 5 (4,9) |
| Повышение уровня креатинина в сыворотке | 38 (15,9) | 1 (0,3) | 1 (0,3) | 1 (0,9) | 0 | 0 |
| Инфекции верхних дыхательных путей | 37 (16,7) | 4 (1,3) | 4 (1,3) | 20 (22,7) | 2 (1,9) | 2 (1,9) |
| Кашель | 32 (12,6) | 1 (0,3) | 2 (0,7) | 11 (11,3) | 0 | 0 |
| Тошнота | 26 (10,7) | 2 (0,7) | 3 (1,0) | 10 (10,4) | 0 | 0 |
| Периферические отеки | 22 (8,2) | 0 | 0 | 11 (10,9) | 2 (1,9) | 2 (1,9) |
| Усталость | 21 (8,0) | 1 (0,3) | 0 | 13 (13,5) | 1 (0,9) | 1 (0,9) |
| Запор | 19 (7,0) | 2 (0,7) | 3 (1,0) | 12 (12,9) | 1 (0,9) | 0 |
| Головная боль | 17 (6,3) | 0 | 0 | 13 (14,6) | 2 (1,9) | 0 |
| Боль в животе | 14 (4,9) | 1 (0,3) | 1 (0,3) | 10 (10,1) | 1 (0,9) | 1 (0,9) |

Коррекция дозы или прерывание терапии из-за повышения уровня креатинина в сыворотке, независимо от взаимосвязи с приемом препарата, потребовались у 19,6% (n = 29) и 1,3% (n = 1) пациентов в группах деферазирокса и плацебо, соответственно. Неблагоприятные события, приводящие к прекращению приема, независимо от взаимосвязи с приемом препарата, были зарегистрированы у 20,3% (n = 30) и 17,1% (n =13) пациентов в группах деферазирокса и плацебо, соответственно [12].

В течение исследования было 57 и 33 смертельных случаев в группах деферазирокса и плацебо, соответственно. В таблице ниже представлены основные причины смертельных исходов в исследовании.

**Таблица 4-11.** Причины смертельных исходов, встречавшиеся у ≥2 пациентов [12].

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Причины смертельных исходов** | **Группа деферазирокса (n=148),**  **n (%)** | **Группа плацебо (n=76),**  **n (%)** | **Все пациенты (n=224),**  **n (%)** |
| Все случаи смерти | 57 (38,5) | 33 (43,4) | 90 (40,2) |
| Миелодиспластический синдром | 6 (4,1) | 5 (6,6) | 11 (4,9) |
| Сердечная недостаточность | 4 (2,7) | 3 (3,9) | 7 (3,1) |
| ОМЛ | 4 (2,7) | 2 (2,6) | 6 (2,7) |
| Сепсис | 4 (2,7) | 2 (2,6) | 6 (2,7) |
| Смерть без ясной причины | 4 (2,7) | 2 (2,6) | 6 (2,7) |
| Прогрессирование заболевания | 4 (2,7) | 1 (1,3) | 5 (2,2) |
| Септический шок | 3 (2,0) | 1 (1,3) | 4 (1,8) |
| Кровоизлияние в мозг | 2 (1,4) | 1 (1,3) | 3 (1,3) |
| Инфекция легких | 1 (0,7) | 2 (2,6) | 3 (1,3) |
| Синдром полиорганной недостаточности | 3 (2,0) | 0 | 3 (1,3) |
| Органная недостаточность | 2 (1,4) | 0 | 2 (0,9) |
| Кахексия | 1 (0,7) | 1 (1,3) | 2 (0,9) |
| Дыхательная недостаточность | 1 (0,7) | 1 (1,3) | 2 (0,9) |

**Обобщенная оценка безопасности деферазирокса в 5-ти неконтролируемых исследованиях у пациентов с МДС**

Согласно результатам обобщенного анализа 5-ти неконтролируемых исследований с участием пациентов с МДС в анамнезе, профиль безопасности деферазирокса был удовлетворительным. Частота развития НЯ была сопоставимой с такой в предыдущих исследованиях [15].

**Таблица 4-12.** Нежелательные явления после приема деферазирокса в 5-ти исследованиях у пациентов с МДС в анамнезе [15].

|  |  |
| --- | --- |
| **Нежелательные явления** | **Пациенты с МДС**  **N=627**  **n (%)** |
| Боль в животеa | 63 (21) |
| Диарея | 35 (12) |
| Повышение уровня креатининаb | 33 (11) |
| Тошнота | 31 (11) |
| Рвота | 30 (10) |
| Сыпь | 25 (8) |
| Примечание:  a НЯ «боль в животе» включало жалобы на боль в животе, боль в нижней области живота и боль в верхней области живота  b НЯ «повышение уровня креатинина» включало случаи задокументированные как «повышение креатинина в крови» и «аномальный уровень креатинина в крови». | |

В общей сложности у 229 (37%) пациентов, получавших деферазирокс, уровень креатинина в сыворотке повысился относительно исходного уровня на 33% и выше в течение первого года терапии, у 126 (20%) пациентов повышение было клинически значимым, так как превышало ВГН (Табл. 4-13). Из них, 8 (3,5%) пациентов прекратили участие в исследовании. Также, у 5 (0,8%) пациентов наблюдалось повышение уровня ГПТ или АЛТ более чем 5× ВГН на 2-х визитах подряд [15].

**Таблица 4-13.** Число пациентов с повышением уровня креатинина и ГПТ/АЛТ после приема деферазирокса в 5-ти исследованиях у пациентов с МДС в анамнезе [15].

|  |  |
| --- | --- |
| **Лабораторный показатель** | **Пациенты с МДС**  **N=627**  **n (%)** |
| **Креатинин сыворотки** | |
| Повышение уровня креатинина >33% от исходного уровня на 2-х визитах подряд | 229 (37) |
| Повышение уровня креатинина >33% от исходного уровня и > ВГН на 2-х визитах подряд | 126 (20) |
| **ГПТ/АЛТ** | |
| ГПТ/АЛТ >5×ВГН на 2-х визитах | 9 (1) |
| ГПТ/АЛТ >5×ВГН на 2-х визитах подряд | 5 (1) |

Наиболее частые побочные реакции, которые приводили к прекращению терапии включали повышение уровня креатинина в сыворотке, диарею, тошноту, сыпь и рвоту. Частота прекращения участия в исследованиях в первый год из-за нежелательных явлений составила 46%, отозвали свое согласие 20% пациентов, 10% пациентов умерло, 3% выбыли из-за лабораторных отклонений и в 1% случаев из-за отсутствия эффективности. Среди 47 пациентов, включенных в 5-летнее исследование, 10 пациентов продолжали принимать деферазирокс по завершении исследования [15].

#### 

#### 4.2.2.2. Безопасность деферазирокса (диспергируемые таблетки) у пациентов с нетрансфузионной перегрузкой железом

**Исследование THALASSA (2209, CICL670A2209, NCT00873041)**

Наиболее частыми нежелательными явлениями (НЯ), связанными с приемом деферазирокса, в исследовании THALASSA были тошнота, кожная сыпь, диарея, головная боль, боль в верхней части живота и боль в животе (Табл. 4-14). Хотя количество нежелательных явлений было слишком низким, чтобы сделать однозначные выводы, клинически значимых различий в профиле безопасности деферазирокса среди проанализированных подгрупп не наблюдалось [11].

**Таблица 4-14.** Наиболее частые НЯ, зарегистрированные в исследовании THALASSA у ≥3 пациентов [16].

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Нежелательные явления** | **Деферазирокс 5 мг/кг/день (n=55)** | **Плацебо**  **5 мг/кг/день (n=28)** | **Деферазирокс 10 мг/кг/день (n=55)** | **Плацебо**  **10 мг/кг/день (n=28)** | **Все пациенты (n=166)** |
| Тошнота | 3 (5,5) | 1 (3,6) | 4 (7,3) | 3 (10,7) | 11 (6,6) |
| Кожная сыпь | 2 (3,6) | 0 | 5 (9,1) | 1 (3,6) | 8 (4,8) |
| Диарея | 0 | 0 | 5 (9,1) | 1 (3,6) | 6 (3,6) |
| Головная боль | 2 (3,6) | 0 | 1 (1,8) | 2 (7,1) | 5 (3,0) |
| Боль в верхней части живота | 2 (3,6) | 0 | 1 (1,8) | 0 | 3 (1,8) |
| Боль в животе | 1 (1,8) | 1 (3,6) | 1 (1,8) | 0 | 3 (1,8) |

У 3 (5,5%) пациентов в когорте деферазирокса 10 мг/кг/день было 2 последовательных повышения креатинина в сыворотке на >33% выше исходного уровня и выше ВГН во второй половине исследования. Креатинин сыворотки вернулся к норме без прерывания терапии или снижения дозы у 1 пациента, получавшего деферазирокс в дозе 20 мг/кг/день, к концу исследования СЖП у этого пациента составил 1,3 мг Fe/г сухого вещества печени. У других 2 пациентов сывороточный креатинин вернулся к норме после прекращения приема препарата (один пациент получал деферазирокс в дозе 20 мг/кг/день, а другой – 10 мг/кг/день), у обоих пациентов отмечено значимое снижение СЖП и сывороточного ферритина.

Ни у одного из пациентов, получавших деферазирокс, не зафиксировано случаев повышения АЛТ >5×ВГН и >2×исходного уровня, в группе плацебо 10 мг/кг/день отмечен один такой случай. Прогрессирующих изменений креатинина сыворотки, клиренса креатинина, АЛТ или соотношения белок/креатинин в моче не наблюдалось.

У 4 пациентов, получавших деферазирокс, было зарегистрировано 6 СНЯ, связанных с приемом препарата: боль в животе, гипертермия, гепатотоксичность (не подтверждена центральной лабораторией), целлюлит, зуд и сыпь (n = 1 каждый). При приеме плацебо не сообщалось о СНЯ, связанных с приемом препарата. Ни в одной группе не наблюдалось смертельных исходов за время исследования. Общее количество НЯ и СНЯ, зарегистрированных до и после увеличения дозы, было сопоставимым в каждой группе лечения.

НЯ, которые привели к завершению участия в исследовании зарегистрированы у 8 пациентов, в том числе у 3 пациентов в группе деферазирокса 5 мг/кг/день (перелом таза, анемия и повышенный уровень белка в моче) у 3 пациентов в группе деферазирокса 10 мг/кг/день (беременность [n = 2], сыпь и зуд [n = 1]) и у 2 пациентов в группе плацебо 10 мг/кг/день (неврит зрительного нерва и тяжелая анемия) [16].

#### 4.2.2.3. Безопасность деферазирокса в сравнительном исследовании лекарственных форм диспергируемые таблетки и таблетки, покрытые пленочной оболочкой

**Исследование ECLIPSE (2201, CICL670F2201, NCT02125877)**

Общее количество нежелательных явлений, независимо от связи с приемом деферазирокса, соответствовало известному профилю безопасности деферазирокса, и было сходным для двух лекарственных форм (77 [89,5%] для ДТ и 78 [89,7%] для ТПО), с меньшей частотой тяжелых НЯ при применении ТПО (19,5% для ТПО против 25,6% для ДТ). В таблице ниже представлены основные НЯ, зарегистрированные в исследовании.

**Таблица 4-15.** Наиболее частые НЯ (общие и тяжелые, с частотой >10% на группу), зарегистрированные в исследовании ECLIPSE, независимо от связи с исследуемым препаратом [14].

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Нежелательные явления** | **Деферазирокс ДТ (n=86)** | | **Деферазирокс ТПО (n=87)** | |
| **Все НЯ** | **Тяжелые НЯ** | **Все НЯ** | **Тяжелые НЯ** |
| Общее число | 77 (89,5) | 22 (25,6) | 78 (89,7) | 17 (19,5) |
| Диарея | 30 (34,9) | 6 (7,0) | 29 (33,3) | 1 (1,1) |
| Тошнота | 23 (26,7) | 2 (2,3) | 24 (27,6) | 1 (1,1) |
| Боль в животе | 23 (26,7) | 4 (4,7) | 23 (26,4) | 2 (2,3) |
| Повышение соотношения белок/креатинин в моче (>0,5) | 11 (12,8) | 2 (2,3) | 18 (20,7) | 0 (0,0) |
| Рвота | 19 (22,1) | 1 (1,2) | 15 (17,2) | 0 (0,0) |
| Боль в верхней области живота | 6 (7,0) | 1 (1,2) | 10 (11,5) | 0 (0,0) |
| Запор | 13 (15,1) | 2 (2,3) | 7 (8,0) | 0 (0,0) |
| Головная боль | 12 (14,0) | 2 (2,3) | 5 (5,7) | 0 (0,0) |

НЯ с подозрением на связь с деферазироксом были зарегистрированы у 54 пациентов (62,8%) получавших деферазирокс ДТ и у 41 пациента (47,1%) получавших деферазирокс ТПО, и преимущественно (≥10%) были представлены диареей (ДТ 19,8%; ТПО 13,8%), повышением соотношения белок/креатинин в моче (ДТ 10,5%; ТПО 17,2%), болью в животе (ДТ 16,3%; ТПО 8,0%), рвотой (ДТ 15,1%; ТПО 4,6%) и тошнотой (ДТ 12,8%; ТПО 9,2%). Один пациент с МДС, получавший деферазирокс ТПО, умер во время исследования в результате фебрильной нейтропении, что не было связано с исследуемым препаратом.

СНЯ были зарегистрированы у 13 пациентов (15,1%), получавших деферазирокс ДТ, и у 16 пациентов (18,4%), получавших деферазирокс ТПО. Большинство СНЯ было зарегистрировано только у одного пациента. СНЯ, связанные со случайной передозировкой, диареей и сепсисом были зарегистрированы у 2 пациентов, получавших деферазирокс ТПО. У пяти пациентов получавших деферазирокс ДТ, и у трех пациентов, получавших деферазирокс ТПО, развились СНЯ, предположительно связанные с приемом деферазирокса, и были представлены расстройствами со стороны желудочно-кишечного тракта (ДТ, n=2; ТПО, n=1); события считались тяжелыми у двух пациентов, получавших деферазирокс ДТ (боль в животе и обезвоживание/вирусная инфекция/почечная недостаточность), и ни у одного из пациентов, получавших деферазирокс ТПО.

Шесть пациентов в группе деферазирокса ДТ (7,0%) и пять пациентов в группе деферазирокса ТПО (5,7%) прекратили прием исследуемого препарата из-за развития одного или одновременно нескольких НЯ. Расстройства, связанные с желудочно-кишечным трактом, были наиболее частой причиной отмены исследуемого препарата у пациентов, получавших деферазирокс ДТ (n=4 [4,7%]; боль в животе, боль в верхней части живота, диарея, дисфагия), тогда как только 1 пациент, получавший деферазирокс ТПО, прекратил лечение из-за нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта (болезнь Крона).

Лабораторные параметры (КС, КК, АЛТ, АСТ и соотношение белок/креатинин в моче) в целом оставались стабильными на протяжении всего исследования.

Соблюдение режима лечения (комплаентность), оцененное по количеству принятых таблеток, было выше при приеме ТПО (92,9%), по сравнению с ДТ (85,3%). Пациенты, получавшие ТПО, сообщали о более высокой приверженности лечению, большем удовлетворением лечением и меньшем количестве проблем, связанных с приемом препарата, в сравнении с пациентами, получавшими ДТ. Пациенты, получавшие ТПО, сообщали о неизменно более высоком удовлетворении оценками вкусовых качеств, отсутствием вкуса или послевкусия, а также о том, что они могли проглотить полное количество лекарства с нужным количеством жидкости по сравнению с пациентами, получавшими ДТ. В общем, полученные результаты свидетельствуют в пользу лекарственной формы ТПО.

Таким образом, в данном исследовании было продемонстрировано, что улучшение характеристик лекарственной формы деферазирокса может снизить частоту и тяжесть осложнений, связанных с перегрузкой железом [14].

**Список литературы**

1. EMA. Deferasirox. Assesment report. 2017. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/exjade-h-c-670-x-0054-epar-assessment-report-extension\_en.pdf (дата обращения 23.09.2021).
2. EMA. Deferasirox. Assesment report. 2016. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/exjade-h-c-670-x-0043-epar-assessment-report-extension\_en.pdf (дата обращения 23.09.2021).
3. EMA. Deferasirox. ANNEX I. Summary of product characteristics. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/exjade-epar-product-information\_en.pdf (дата обращения 23.09.2021).
4. Инструкция по медицинскому применению препарата Джадену. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=627661a0-7c73-4388-9711-7adc3fcf482d&t= (дата обращения 21.09.2021).
5. EMA. Deferasirox. Scientific Discussion. 2006. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/exjade-epar-scientific-discussion\_en.pdf (дата обращения 23.09.2021).
6. Cohen AR, Glimm E, Porter JB. Effect of transfusional iron intake on response to chelation therapy in beta-thalassemia major. *Blood*. 2008;111(2):583-587. doi:10.1182/blood-2007-08-109306
7. Porter J, Galanello R, Saglio G, et al. Relative response of patients with myelodysplastic syndromes and other transfusion-dependent anaemias to deferasirox (ICL670): a 1-yr prospective study. *Eur J Haematol*. 2008;80:168–176.
8. Vichinsky E, Onyekwere O, Porter J, et al. A randomized comparison of deferasirox versus deferoxamine for the treatment of transfusional iron overload in sickle cell disease. Br J Haematol. 2007;136:501–508.
9. Cappellini MD, Porter J, El-Beshlawy A, et al. Tailoring iron chelation by iron intake and serum ferritin: the prospective EPIC study of deferasirox in 1744 patients with transfusion-dependent anemias. *Haematologica*. 2010;95(4):557-566. doi:10.3324/haematol.2009.014696
10. Gattermann N, Finelli C, Porta MD, et al. Deferasirox in iron-overloaded patients with transfusion-dependent myelodysplastic syndromes: Results from the large 1-year EPIC study. *Leuk Res*. 2010;34(9):1143-1150. doi:10.1016/j.leukres.2010.03.009
11. Taher AT, Porter JB, Viprakasit V, Kattamis A, Chuncharunee S, Sutcharitchan P, Siritanaratkul N, Galanello R, Karakas Z, Lawniczek T, Habr D, Ros J, Zhang Y, Cappellini MD. Deferasirox demonstrates a dose-dependent reduction in liver iron concentration and consistent efficacy across subgroups of non-transfusion-dependent thalassemia patients. *Am J Hematol*. 2013 Jun;88(6):503-6. doi: 10.1002/ajh.23445. Epub 2013 May 13
12. Angelucci E, Li J, Greenberg P, et al. Iron Chelation in Transfusion-Dependent Patients With Low- to Intermediate-1-Risk Myelodysplastic Syndromes: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2020;172(8):513-522. doi:10.7326/M19-0916
13. Vichinsky E, Onyekwere O, Porter J, et al. A randomized comparison of deferasirox versus deferoxamine for the treatment of transfusional iron overload in sickle cell disease. *Br J Haematol*. 2007;136:501–508.
14. Taher AT, Origa R, Perrotta S, et al. New film-coated tablet formulation of deferasirox is well tolerated in patients with thalassemia or lower-risk MDS: Results of the randomized, phase II ECLIPSE study. *Am J Hematol*. 2017;92(5):420-428. doi:10.1002/ajh.24668
15. JADENU (deferasirox) prescribing information. Dated: 7/2020. https://www.novartis.us/sites/www.novartis.us/files/jadenu.pdf
16. Taher A, Porter J, Viprakasit V et al. Deferasirox reduces iron overload significantly in nontransfusion-dependent thalassemia: 1-year results from a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Blood*. 2012;120(5):970-977. doi:10.1182/blood-2012-02-412692.
17. EMA. Deferasirox. Assessment report for paediatric studies submitted according to Article 46 of the Regulation (EC) No 1901/2006. 2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/exjade-h-c-670-p46-0078-epar-assessment-report\_en.pdf
18. Савченко В. Г., Абдулкадыров К. М., Масчан А. А., Сметанина Н. С., Голенков А. К. Открытое многоцентровое исследование деферазирокса в лечении посттрансфузионной перегрузки железом у пациентов с миелодиспластическими синдромами, талассемией и другими формами анемий. Гематология и трансфузиология. 2015 № 4 C. 33–42.
19. Красильникова М.В., Лохматова М.Е., Сметанина Н.С. Комбинированная хелаторная терапия трансфузионно-зависимой β-талассемии у детей и подростков. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2014. Т. 13. [№ 2](https://elibrary.ru/contents.asp?id=33986269&selid=21916435). С. 42-45.

# 5. ОБСУЖДЕНИЕ ДАННЫХ И ИНСТРУКЦИИ ДЛЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ

## 5.1. Обсуждение данных доклинических исследований

Лекарственный препарат ДЕФЕРАЗИРОКС (код продукта - TL-DFR-t), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 360 мг (АО «Р-Фарм», Россия) является воспроизведенным препаратом по отношении к оригинальному препарату Джадену®. ДЕФЕРАЗИРОКС (TL-DFR-t), полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего вещества, а также по количественному составу основных вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке оригинальному препарату деферазирокса – Джадену® (Новартис Фарма АГ, Швейцария).

Деферазирокс представляет собой трехвалентный хелатор, которому для полной координации одного атома Fe(III) необходимы две молекулы. Деферазирокс хелатирует цитозольное железо и железо, которое высвобождается из ферритина до его расщепления протеосомами. Деферазирокс подавляет активность регуляторов фактора, индуцированного гипоксией (HIF) – белка пролилгидроксилазного домена (PHD) HIF и фактора ингибирования HIF (FIH). Эксперименты *in vitro* и *in vivo* показали, что деферазирокс вызывает стабилизацию HIF-1α и индукцию его генов-мишеней. Помимо эффективности в качестве хелатора железа, прием деферазирокса связан с повешением уровня гепсидина, что приводит к удалению ферропортина с мембраны энтероцита и его последующей деградации лизосомами. В исследованиях *in vivo* показано, что деферазирокс отличается способностью проникать через клеточные мембраны, в том числе через гематоэнцефалический барьер, связывать железо в участках его накопления и выводить избыток в плазму без заметного влияния на насыщение железом трансферрина.

В исследованиях фармакокинетики на крысах и мармозетках при пероральном приеме деферазирокс очень быстро всасывался (Tmax составляло 0,5 ч), в исследовании на собаках всасывание происходило несколько медленнее (Tmax около 2 ч). При введении в максимальной дозе у мышей (300 мг/кг) и крыс (100 мг/кг) наблюдалось замедление всасывания и распределения (Tmax составляло 8 ч). Биодоступность деферазирокса была высокой у мармозеток и собак – около 88% и 100%, соответственно, а у крыс – довольно низкой, около 30%. Связывание с белками крови было высоким (от 98,2 до 99,6%) у всех изученных видов животных. Основными метаболическими путями были гидроксилирование, глюкуронирование и сульфатирование. Окислительный метаболизм деферазирокса происходит преимущественно посредством CYP1A1 и CYP1A2 (метаболиты M1 и M2) и CYP2D6 (метаболиты M4 и M5). Прямое глюкуронирование деферазирокса катализируется преимущественно UGT1A1 и UGT1A3. 5-O-сульфатный метаболит М7 был выявлен только в исследовании биотрансформации на гепатоцитах человека, а 2-О-сульфатный метаболит – в исследовании *in vivo* у крыс. Период полувыведения (T1/2) у собак составил около 1-3 часов, у мармозеток конечные периоды полувыведения деферазирокса и [14C]-радиометки составили 35 и 42 часа, соответственно. У всех исследованных видов животных выведение деферазирокса происходило преимущественно через желчь/кал и практически завершалось через 3 (мыши) или 7 дней (крысы, мармозетки).

Для прогнозирования токсического действия, планируемого к регистрации и серийному выпуску препарата TL-DFR-t, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 360 мг (АО «Р-Фарм», Россия) были проанализированы данные исследований по изучению фармакологии и токсикологии деферазирокса как при пероральном приеме, так и при внутривенном введении.

В большинстве исследований основными побочными эффектами были гематологические нарушения и патологические изменения в почках и миокарде, которые наблюдались при длительном введении высоких доз препарата. Также в проведенных исследованиях наблюдались такие побочные эффекты как снижение аппетита и массы тела.

Токсичность деферазирокса при однократном введении была оценена у мышей и крыс обоего пола. При пероральном введении значение минимальной дозы, вызывающей летальный исход, составило 1000 мг/кг у мышей и 500 мг/кг у крыс. При внутривенном введении значение минимальной дозы, вызывающей летальный исход, составило 150 мг/кг у мышей и >75 мг/кг у крыс. В исследованиях хронической токсичности на крысах основными органами-мишенями токсического воздействия деферазирокса были орган зрения и желудок. Уровень NOAEL соответствовал дозе деферазирокса 30 мг/кг/день. В исследованиях хронической токсичности на мармозетках основными органами-мишенями токсического воздействия деферазирокса были почки, уровень NOAEL в различных исследованиях составлял от 40 мг/кг/день до 130 мг/кг/день.

В проведенных исследованиях деферазирокс не проявлял генотоксичного и канцерогенного потенциала в дозах, значительно превышающих терапевтические.

Деферазирокс не влиял на показатели функции репродуктивной системы, а также характер развития плода у кроликов. Деферазирокс не влиял на уровень железа и цинка как в материнской печени, так и у плода. NOEL для материнского организма составил 20 мг/кг, NOEL для плода поколения F1 - 50 мг/кг. В исследовании на крысах влияния деферазирокса на уровень железа плода также не выявлено. Доза деферазирокса, соответствующая NOEL, составила 30 мг/кг. Деферазирокс не оказывал тератогенного действия у кроликов и крыс при всех испытанных дозах.

В исследовании токсичности деферазирокса при однократном внутривенном введении признаков местного раздражения отмечено не было. В исследовании иммунотоксичности наблюдались гематологические изменения в эритроне и дозозависимое снижение параметров лейкоцитов. В исследовании нефротоксичности деферазирокса отмечалось снижение функциональной целостности клеток проксимальных канальцев, степень негативного воздействия была значительно слабее выражена при одновременном введении эквимолярного количества Fe3+.

Имеющаяся информация свидетельствует, о том, что деферазирокс имеет изученный профиль токсичности и успешно применяется на территории Российской Федерации в соответствии с показаниями, описанными в инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения. Лекарственный препарат ДЕФЕРАЗИРОКС (код продукта - TL-DFR-t), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 360 мг (АО «Р-Фарм», Россия), является воспроизведенным препаратом по отношении к оригинальному препарату Джадену®. ДЕФЕРАЗИРОКС (TL-DFR-t), полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего вещества, а также по количественному составу основных вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке препарату Джадену®, а, следовательно, на него можно экстраполировать литературные доклинические данные оригинального препарата, и рекомендовать препарат ДЕФЕРАЗИРОКС (TL-DFR-t) для клинического исследования биоэквивалентности у здоровых добровольцев.

## 5.2. Обсуждение данных клинических исследований

Основной целью применения хелаторов железа является устранение возросшего содержание железа, особенно лабильного железа в клетках, чтобы минимизировать производство активных форм кислорода (ROS), тем самым уменьшая повреждение клеток и органов. Деферазирокс является хелатором железа, способным связывать цитозольное железо и железо, которое высвобождается из ферритина до его расщепления протеосомами. Деферазирокс подавляет активность регуляторов HIF – белка PHD и FIH. Эксперименты *in vitro* и *in vivo* показали, что деферазирокс вызывает стабилизацию HIF-1α и индукцию его генов-мишеней. Деферазирокс отличается способностью проникать через клеточные мембраны, в том числе через гематоэнцефалический барьер, связывать железо в участках его накопления и выводить избыток в плазму без заметного влияния на насыщение железом трансферрина. Деферазирокс усиливает экскрецию железа преимущественно через кишечник.

Со времени создания деферазирокса было проведено достаточное количество клинических исследований, благодаря чему были хорошо изучены фармакокинетические и фармакодинамические действия, а также доказана эффективность и безопасность деферазирокса у человека. Краткое описание и результатов некоторых исследований приведены ниже в данном обзоре.

В клинических исследованиях изучались две формы деферазирокса: ДТ и ТПО. Изначально деферазирокс поступил в продажу в виде диспергируемых таблеток для приема один раз в день в дозах 125, 250 и 500 мг под торговым наименованием Эксиджад (Exjade). Основные регистрационные исследования деферазирокса были выполнены для лекарственной формы ДТ. Позже были разработаны две новые лекарственные формы для перорального приема: гранулы, упакованные в саше, и таблетки, покрытые пленочной оболочкой. На основании улучшенной биодоступности новых лекарственных форм, дозировка деферазирокса была изменена и составила 90 мг, 180 мг и 360 мг (состав вспомогательных веществ пропорционален). В ходе исследования II фазы ECLIPSE проводилось сравнение безопасности деферазирокса в двух лекарственных формах: ДТ и ТПО. Общее количество нежелательных явлений, независимо от связи с приемом деферазирокса, соответствовало известному профилю безопасности деферазирокса, и было сходным для двух лекарственных форм. Соблюдение режима лечения (комплаентность), оцененное по количеству принятых таблеток, было выше при приеме ТПО по сравнению с ДТ. Деферазирокс в лекарственной форме таблетки, покрытые пленочной оболочкой, был утвержден в США 30 марта 2015 г., в Канаде 24 февраля 2016 г. (под торговым наименованием Jadenu) и в Европейском Союзе 22 марта 2016 года (под торговым наименованием Exjade).

Деферазирокс в виде ДТ хорошо всасывается после приема внутрь, Tmax составляет около 1,5-4 ч. Абсолютная биодоступность по AUC деферазирокса в виде ДТ при приеме внутрь составляет около 70% по сравнению с внутривенным введением. Биодоступность деферазирокса в виде ТПО выше на 36% по сравнению с деферазироксом в виде ДТ. Деферазирокс в высокой степени связывается с белками плазмы крови (99%), почти исключительно с альбумином; имеет небольшой кажущийся объем распределения – приблизительно 14 л у взрослых. Главным путем метаболизма деферазирокса является глюкуронирование, главным образом с помощью UGT1A1, с последующей экскрецией с желчью. Деферазирокс подвергается энтерогепатической рециркуляции. Деферазирокс и его метаболиты выводятся преимущественно через кишечник (84% дозы). Средний период полувыведения (Т1/2) варьирует от 8 до 16 ч.

Эффективность деферазирокса ДТ у пациентов с трансфузионной перегрузкой железа была оценена в 2 исследованиях III фазы (0107 и EPIC), а также в 3 исследованиях II фазы (0108, 0109, TELESTO) и 5-ти неконтролируемых исследованиях. В общей сложности в эти исследования был включен 3561 пациент с бета-талассемией, МДС, АДБ, апластической анемией, серповидноклеточной анемией и редкими анемиями. В исследования III фазы включали пациенты в возрасте от 2 лет. Деферазирокс в лекарственной форме ДТ получило 3113 пациентов. В исследованиях 0107, 0108 и 0109 деферазирокс назначался в дозах 5, 10, 20 и 30 мг/кг/день в зависимости от СЖП на исходном уровне. В исследовании EPIC помимо исходного содержания железа в организме, при выборе начальной дозы учитывали железо, которое продолжало поступать вместе с гемотрансфузиями, деферазирокс назначался в дозах 10, 20 и 30 мг/кг/день. В исследовании TELESTO начальная доза деферазирокса составляла 10 или 20 мг/кг/день, с возможностью ее корректировки до 40 мг/кг/день. В основном исследования длились около 1 года, продолжительность некоторых исследований была выше и составляла 8 лет (TELESTO).

Эффективность деферазирокса ДТ у пациентов с нетрансфузионной перегрузкой железа была оценена в 1 исследовании II фазы (THALASSA). В исследование было включено 166 пациентов с бета- и альфа-талассемией в возрасте от 10 лет. Деферазирокс в лекарственной форме ДТ в дозе 5 мг/кг/день получило 55 пациентов, в дозе 10 мг/кг/день – также 55 пациентов. Длительность исследования составляла 52 недели.

Также, эффективность деферазирокса в лекарственных формах ДТ и ТПО была оценена в исследовании II фазы ECLIPSE. В исследование было включено 173 пациента с трансфузионно-зависимой талассемией, МДС очень низкого, низкого, промежуточного риска, в возрасте старше 10 лет. Деферазирокс в лекарственной форме ДТ получили 86 пациентов, в лекарственной форме ТПО – 87 пациентов. Длительность исследования составляла 24 недели.

Критерием оценки эффективности в большинстве исследований было изменение показателя СЖП на конец исследования (в основном через 52 недели) относительно исходного уровня. В исследовании 0108 было показано, что уровень сывороточного ферритина также может использоваться для мониторинга эффективности терапии деферазироксом. На основании этого результата в исследовании EPIC первичной конечной точкой оценки эффективности было изменение концентрации сывороточного ферритина через 52 недели по сравнению с исходным уровнем. Первичной конечной точкой в исследовании ECLIPSE была общая безопасность препаратов деферазирокса ДТ и ТПО, измеряемая по частоте и тяжести НЯ и изменениям лабораторных показателей в динамике от исходного уровня до окончания 24 недель терапии.

Терапия деферазироксом оказалась эффективной как у пациентов с перегрузкой железом, ранее получавших хелаторную терапию, так и у наивных пациентов. У большинства пациентов было отмечено статистически значимое снижение уровня СЖП и сывороточного ферритина при применении деферазирокса в начальных дозах от 10 до 30 мг/кг/день, которые назначались в зависимости от исходного значения СЖП, нозологии и количества железо, которое продолжало поступать вместе с гемотрансфузиями. К концу 52-й недели терапии в исследовании III фазы 0107, первичная конечная точка была достигнута у 52,9% пациентов в группе деферазирокса с бета-талассемией и трансфузионным гемосидерозом. В исследовании 0108 показатель эффективности терапии у пациентов с МДС, АБД, другими анемиями и бета-талассемией составил 78,6%, 53,8%, 70,6% и 59,2%, соответственно.

У пациентов с хронической посттрансфузионной перегрузкой железом наиболее частые НР, о которых сообщалось при длительной терапии деферазироксом в виде диспергируемых таблеток у взрослых и детей, включают нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ, 26%), главным образом тошнота, рвота, диарея, боль в животе и дерматологические нарушения (7%) − кожная сыпь. Незначительное непрогрессирующее увеличение концентрации креатинина в сыворотке крови, в основном в пределах границ нормы, наблюдалось почти у 36% пациентов, было дозозависимым и зачастую разрешалось самостоятельно. У пациентов с хронической посттрансфузионной перегрузкой железом при применении деферазирокса в виде диспергируемых таблеток в 2% случаев отмечалось повышение активности «печеночных» трансаминаз, не зависящее от дозы препарата.

В клиническом исследовании у пациентов с NTDT, наиболее частыми НР при применении деферазирокса в дозе 10 мг/кг/день были диарея (9,1%), кожная сыпь (9,1%), тошнота (7,3%). Увеличение концентрации креатинина в сыворотке крови и снижение клиренса креатинина отмечалось в 5,5% и 1,8% случаев, соответственно. Увеличение активности «печеночных» трансаминаз более чем в 2 раза по сравнению с исходными показателями и более чем в 5 раз выше ВГН отмечалось у 1,8% пациентов.

Частота нежелательных явлений (НЯ) не зависела от пола, возраста, этнической принадлежности и расы. В пост-маркетинговых исследованиях, в частности в пятилетнем наблюдательном исследовании у 267 детей от 2 до 6 лет с посттрансфузионной перегрузкой железом, получавших деферазирокс, наиболее часто встречались такие побочные явления как увеличение активности АЛТ (21,1%), увеличение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ, 11,9%), рвота (5,4%), кожная сыпь (5,0%), увеличение концентрации креатинина в крови (3,8%), боль в животе (3,1%) и диарея (1,9%). Влияния на общее развитие и рост детей отмечено не было.

Частота прекращения участия в КИ по причине развития нежелательных явлений варьировала от около 1% (в исследованиях 0107 и EPIC) и до 20,3% (исследование TELESTO), в среднем составляла до 10%. Отмечена более высокая приверженность лечению при лечении деферазироксом ТПО в сравнении с ДТ по причине удобства применения и отсутствия неблагоприятных характеристик, таких как неприятный вкус или послевкусие. В общем, профиль безопасности деферазирокса в регистрационных исследованиях был сравнимым с плацебо.

На основании представленных данных можно сделать вывод, что безопасность и эффективность применения деферазирокса доказана во многих клинических исследованиях. Применение деферазирокса в рамках регистрационных исследований приводило к эффективному снижению показателей СЖП и уровень сывороточного ферритина. По сравнению с группой плацебо терапия деферазироксом вызывала достоверное снижение перечисленных показателей, а также лабильного железа в плазме. Побочные эффекты от применения деферазирокса были хорошо изучены. Препарат хорошо переносился пациентами, не было выявлено статистически значимого повышения частоты возникновения НЯ в сравнении с группой плацебо. В пострегистрационных исследованиях получены дополнительные данные по безопасности деферазирокса, в частности в педиатрической популяции. Непредвиденных данных по безопасности, НР и отклонений лабораторных показателей зарегистрировано не было. Отмечалась повышенная, в сравнении со взрослыми пациентами, частота развития нарушений со стороны функции почек, а также частота прерывания терапии и прекращения участия в исследовании по причине НЯ Профиль безопасности деферазирокса при его применении в комбинации с другими хелаторами железа (дефероксамин, деферипрон) в клинических исследованиях, в пострегистрационном периоде или по данным опубликованной литературы был сопоставим с таковым при применении в монотерапии.

**Оценка пользы**

Медицинской пользы от участия в исследовании для участников (здоровых добровольцев) не ожидается, за исключением подробного медицинского обследования.

**Оценка риска**

Риск применения препарата ДЕФЕРАЗИРОКС, как и препарата сравнения Джадену®, ассоциирован, прежде всего, с перечисленными ниже реакциями (информация собрана на основании данных литературы, в которых представлены результаты клинических исследований и опыт постмаркетингового применения препаратов деферазирокса у пациентов). При применении деферазирокса, как в рамках клинических исследований, так и при пострегистрационном применении, наблюдались следующие нежелательные явления.

**Таблица 5-1.** Побочные реакции, наблюдавшиеся в клинических исследованиях и в пострегистрационном периоде при применении деферазирокса.

| **Системно-органный класс** | **Частота возникновения** | **Побочная реакция** |
| --- | --- | --- |
| Нарушения со стороны иммунной системы | Частота неизвестна | Реакции гиперчувствительности (включая анафилактические реакции и ангионевротический отек) |
| Нарушения со стороны психики | Нечасто | Тревога, нарушения сна |
| Нарушения со стороны нервной системы | Часто | Головная боль |
| Нечасто | Головокружение |
| Нарушения со стороны органа зрения | Нечасто | Катаракта, макулопатия |
| Редко | Неврит зрительного нерва |
| Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения | Нечасто | Глухота |
| Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения | Нечасто | Боль в гортани |
| Нарушения со стороны пищеварительной системы | Часто | Диарея, запор, рвота, тошнота, боль в животе, вздутие живота, диспепсия |
| Нечасто | Желудочно-кишечное кровотечение, язвенное поражение желудка (в том числе множественное) и двенадцатиперстной кишки, гастрит, острый панкреатит |
| Редко | Эзофагит |
| Частота неизвестна | Язвенное поражение органов ЖКТ с перфорацией |
| Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей | Нечасто | Гепатит, холелитиаз |
| Частота неизвестна | Печеночная недостаточность |
| Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей | Часто | Кожная сыпь, кожный зуд |
| Нечасто | Нарушение пигментации |
| Редко | Многоформная эритема, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром) |
| Частота неизвестна | Синдром Стивенса-Джонсона, лейкоцитокластический васкулит, крапивница, алопеция, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла). |
| Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей | Частота неизвестна | Острый некроз почечных канальцев, острая почечная недостаточность\*, тубулоинтерстициальный нефрит. |
| Лабораторные и инструментальные данные | Очень часто | Увеличение концентрации креатинина в сыворотке крови |
| Часто | Увеличение активности «печеночных» трансаминаз, протеинурия |
| Нечасто | Тубулопатия (приобретенный синдром Фанкони), глюкозурия |
| Общие расстройства и нарушения в месте введения | Нечасто | Повышение температуры тела, отеки, ощущение усталости |
| Примечания:  \*в большинстве случаев наблюдалось повышение концентрации креатинина сыворотки крови ≥2 раз выше ВГН, после прекращения терапии препаратом обычно отмечалась нормализация данного показателя). | | |

В настоящем исследовании каждый доброволец получит по 4 приема деферазирокса в разовой дозе 360 мг (1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой): 2 приема натощак и 2 приема после еды. Каждый прием будет отделен от последующего отмывочным периодом в 7 дней. В исследованиях фазы I, наиболее частыми HР, связанными с приемом деферазирокса ТПО, были головная боль, диспепсия и диарея. Наиболее частые HЛР, связанные с приемом деферазирокса у пациентов были желудочно-кишечные расстройства и повышение уровня креатинина. Случаев прекращения участия в КИ здоровыми добровольцами по причине развития НЯ при приеме деферазирокса в лекарственной форме ТПО не отмечено. Частота прекращения участия в КИ пациентами (при приеме деферазирокса в лекарственной форме ДТ) по причине развития нежелательных явлений варьировала от около 1% до 20,3%, в среднем составляла до 10%. Предполагается, что нежелательные явления при применении деферазирокса у здоровых добровольцев в исследовании биоэквивалентности будут соответствовать профилю безопасности деферазирокса и характеризоваться преимущественно легкой степенью выраженности. Кроме того, в настоящем исследовании планируется двукратное применение каждого препарата, в то время как данные, представленные в таблице выше, характеризуют профиль безопасности при длительном применении деферазирокса у пациентов. Таким образом, ожидается, что у здоровых добровольцев в исследовании биоэквивалентности деферазирокса будут проявляться только наиболее частые из перечисленных нежелательных реакций, а степень их выраженности будет легкой.

Прием лекарственных препаратов, характеризующихся известным взаимодействием с деферазироксом, в исследовании будет запрещен.

Основным фармакодинамическим эффектом деферазирокса является снижение уровня железа в крови, что потенциально может привести к дефициту железа в организме. Согласно данным литературы, при однократном приеме деферазирокса в дозе 20 мг/кг потеря железа у здоровых добровольцев составляет не более 30 мг.[[1]](#footnote-1) В настоящем исследовании деферазирокс будет применяться в виде четырех приемов в дозе 360 мг (для добровольца весом 60 кг соответствует 6 мг/кг). Таким образом, максимальная потеря железа добровольцем вследствие воздействия деферазирокса составит не более 36 мг за весь период исследования. В настоящем исследовании также запланирован забор крови для серологических исследований, периодические заборы крови для клинического и биохимического анализа крови, а также для анализа фармакокинетики, что в общей сложности составляет до 526 мл. Известно, что при донорстве около 450 мл крови, человек единовременно теряет примерно 200-250 мг железа. В пересчете, потеря железа при выполнении перечисленных процедур составит до 293 мг. Общая ожидаемая потеря железа с учетом эффекта деферазирокса составит максимум 329 мг. Так как единовременная потеря 250 мг железа при донорстве крови является безопасной для человека, ожидается, что потеря до 329 мг железа в течение примерно 1 месяца в настоящем исследовании не будет связана с риском для здоровья добровольцев.

Кроме того, в исследование будут включены только добровольцы без дефицита железа, что будет контролироваться путем определения уровня сывороточного ферритина на скрининге. Повторное определение уровня сывороточного ферритина будет проводится после приема последней дозы деферазирокса, в День 29 на амбулаторном визите в периоде последующего наблюдения. В случае снижения показателя ниже референсных значений, добровольцу будет назначен прием добавок железа, схема терапии на усмотрение Исследователя. Данный подход к мониторингу уровня ферритина является обоснованным, так как в ИМП оригинального препарата Джадену® рекомендуется контролировать уровень ферритина 1 раз в месяц при его ежедневном приеме пациентами, в то время как в настоящем исследовании каждый доброволец получит только 4 приема деферазирокса.

В связи с приведенными аргументами риск развития нежелательных явлений для здоровых добровольцев будет минимальным.

## 5.3. Инструкции для исследователя

### 5.3.1. 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.

### 5.3.2. Противопоказания

* Повышенная чувствительность к активному веществу и любому другому компоненту препарата;
* Клиренс креатинина (КК) <60 мл/мин или концентрация креатинина в сыворотке крови в 2 и более раза выше верхней границы возрастной нормы;
* Пациенты с миелодисплатическим 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 классификации Чайлд-Пью);
* Редкие наследственные нарушения, связанные с непереносимостью галактозы, тяжелым дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией;
* Беременность и период грудного вскармливания;
* Опыт применения деферазирокса у детей младше 2-х лет отсутствует.

**С осторожностью:**

* Возраст >65 лет;
* Концентрация креатинина сыворотки крови выше возрастной нормы особенно при наличии дополнительных факторов риска, таких как одновременное применение препаратов, способных вызывать нарушения функции почек, дегидратация или тяжелые инфекции;
* Нарушения функции печени (применение деферазирокса у пациентов данной категории не изучено), одновременное применение с антикоагулянтами и другими лекарственными средствами, обладающими ульцерогенным действием (нестероидными противовоспалительными препаратами, глюкокортикостероидами, бисфосфонатами для приема внутрь);
* Снижение количества тромбоцитов <50×109/л.

### 5.3.3. Применение при беременности и в период грудного вскармливания

**Беременность**

Клинических данных по применению деферазирокса во время беременности нет. В доклинических исследованиях на животных показана некоторая репродуктивная токсичность препарата в дозах, токсичных для материнского организма. Потенциальный риск для человека неизвестен.

Не следует применять деферазирокс у беременных женщин, за исключением случаев крайней необходимости.

**Фертильность**

В доклинических исследованиях на животных деферазирокс не оказывал влияния на фертильность, в том числе в токсических дозах.

**Грудное вскармливание**

В доклинических исследованиях на животных деферазирокс быстро и в значительном количестве проникал в молоко лактирующих животных. Влияния препарата на потомство не отмечалось. Неизвестно, проникает ли деферазирокс в грудное молоко у человека. Женщинам, получающим лечение деферазироксом, продолжать грудное вскармливание не рекомендовано.

### 5.3.4. Способ применения и дозы

Таблетки деферазирокса, покрытые пленочной оболочкой, следует проглатывать целиком, запивая небольшим количеством воды. Для пациентов, которые не могут проглотить таблетку целиком, а также для детей младше 3-х лет, таблетку рекомендовано раздробить и получившимся порошком посыпать мягкую пищу, например, йогурт или яблочный соус (пюре). Получившийся порошок следует принять полностью и сразу, не подвергая хранению для последующего применения.

Деферазирокс следует принимать внутрь раз в сутки натощак или с легкой пищей, предпочтительно в одно и то же время. Сmax деферазирокса в виде таблеток, покрытых пленочной оболочкой, существенно возрастает (на 29%) при применении с пищей с высоким содержанием жиров.

**Хроническая посттрансфузионная перегрузка железом**

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

Дозу (в мг/кг) следует рассчитывать и округлять до дозировки целой таблетки.

Целью терапии хелаторами железа является выведение железа, поступившего с трансфузиями эритроцитной массы, и, при необходимости, снижение содержания железа в организме. Решение о выведении накопленного железа следует принимать индивидуально, основываясь на оценке ожидаемой пользы и рисков хелаторной терапии.

Деферазирокс, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, является лекарственной формой деферазирокса с более высокой биодоступностью по сравнению с лекарственной формой диспергируемые таблетки. При замене терапии лекарственной формой диспергируемые таблетки на терапию лекарственной формой таблетки, покрытые пленочной оболочкой, дозу необходимо снизить на 30% и округлить до дозировки целой таблетки, покрытой пленочной оболочкой.

При замене терапии лекарственной формой таблетки, покрытые пленочной оболочкой, на лекарственную форму диспергируемые таблетки, дозу деферазирокса необходимо увеличить на 40% и округлить до дозировки целой диспергируемой таблетки.

***Начальная доза***

Рекомендуемая начальная суточная доза деферазирокса составляет 14 мг/кг массы тела.

Для пациентов, получающих трансфузии эритроцитной массы в объеме более 14 мл/кг/месяц (приблизительно более 4-х единиц крови в месяц для взрослых) с целью уменьшения содержания железа в организме возможно применение альтернативной начальной суточной дозы 21 мг/кг.

Для пациентов, получающих менее 7 мл/кг/месяц эритроцитной массы (приблизительно менее 2-х единиц крови в месяц для взрослых), с целью поддержания нормального содержания железа в организме может быть рассмотрено применение альтернативной начальной суточной дозы 7 мг/кг.

Для пациентов с хорошим клиническим эффектом дефероксамина начальная доза деферазирокса должна составлять треть от ранее применяемой дозы дефероксамина (например, у пациента, получавшего 40 мг/кг/день дефероксамина в течение 5 дней в неделю или эквивалентное количество, терапию деферазироксом можно начинать с 14 мг/кг в сутки).

Рекомендованные дозы деферазирокса в зависимости от лекарственной формы у пациентов с посттрансфузионной перегрузкой железом представлены в Таблице 5-2.

Коррекция дозы при смене терапии дефероксамином на терапию деферазироксом в разных лекарственных формах у пациентов с посттрансфузионной перегрузкой железом при хорошем клиническом эффекте дефероксамина представлена в таблице 5-4.

***Подбор дозы***

Рекомендуется ежемесячно контролировать концентрацию ферритина в сыворотке крови и при необходимости проводить коррекцию дозы деферазирокса каждые 3-6 месяцев, исходя из изменения концентрации ферритина в сыворотке крови. Коррекцию дозы следует проводить поэтапно, с шагом 3,5-7 мг/кг массы тела, в соответствии с индивидуальным ответом на терапию и в зависимости от цели проводимой терапии (поддержание или уменьшение содержания железа).

При неэффективности лечения препаратом в дозе 21 мг/кг массы тела (концентрация ферритина сыворотки сохраняется на уровне ≥2500 мкг/л), следует рассмотреть возможность увеличения дозы до 28 мг/кг массы тела. В настоящее время долгосрочные данные по безопасности и эффективности применения деферазирокса в форме диспергируемых таблеток в дозах свыше 30 мг/кг ограничены (наблюдение 264 пациентов в среднем в течение года после увеличения дозы). При недостаточном контроле гемосидероза при применении деферазирокса в дозах, превышающих 21 мг/кг массы тела дальнейшее увеличение дозы (максимально до 28 мг/кг массы тела) может не привести к адекватному контролю; следует рассмотреть возможность применения альтернативных методов лечения. При отсутствии удовлетворительного контроля при применении доз свыше 21 мг/кг массы тела, не следует поддерживать терапию в указанных дозах, необходимо рассмотреть возможность перехода на альтернативные методы терапии. Не рекомендуется применение дозы более 28 мг/кг, поскольку опыт применения препарата в более высоких дозах ограничен.

У пациентов, получающих дозы свыше 21 мг/кг массы тела, по достижении контроля (например, концентрация ферритина сыворотки крови устойчиво сохраняется на уровне менее 2500 мкг/л с тенденцией к снижению на протяжении времени) следует рассмотреть возможность уменьшения дозы препарата с шагом 3,5-7 мг/кг массы тела.

При достижении целевой концентрации ферритина сыворотки крови (обычно от 500 мкг/л до 1000 мкг/л) необходимо предусмотреть постепенное (с шагом 3,5-7 мг/кг) снижение дозы препарата с целью поддержания концентрации ферритина в сыворотке крови в этом целевом диапазоне и для минимизации риска избыточной хелации.

При уменьшении концентрации ферритина в сыворотке крови стабильно ниже 500 мкг/л, следует рассмотреть вопрос о прерывании лечения деферазироксом.

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

**Таблица 5-2.** Рекомендованные дозы деферазирокса в зависимости от лекарственной формы у пациентов с посттрансфузионной перегрузкой железом.

|  | **Деферазирокс,**  **диспергируемые таблетки** | **Деферазирокс, табл., покр. пленочной оболочкой** | **Объем трансфузии** | **Концентрация ферритина сыворотки крови** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Стартовая  доза | 20 мг/кг в сутки | 14 мг/кг в сутки | После трансфузии 20 единиц эритроцитной массы (около 100 мл/кг) | >1000 мкг/мл |
| Альтернативная стартовая доза | 30 мг/кг в сутки | 21 мг/кг в сутки | >14 мл/кг эритроцитной массы в месяц (около >4 единиц в месяц для взрослых) |  |
| 10 мг/кг в сутки | 7 мг/кг в сутки | < 7 мл/кг эритроцитной массы в месяц (около <2 единиц эритроцитной массы в месяц для взрослых) |  |
| Доза для пациентов с хорошим клиническим эффектом дефероксамина | Половина от величины дозы дефероксамина | Одна треть от величины дозы дефероксамина |  |  |
| Частота выполнения контрольных анализов крови | | | ежемесячно | |
| Целевой диапазон концентрации ферритина в плазме крови | | | 500-1000 мкг/мл | |
| **Коррекция дозы** | | | | |
| Шаг для коррекции каждые 3-6 месяцев | Увеличение дозы | | | |
| 5-10 мг/кг в сутки до 40 мг/кг в сутки | 3,5-7 мг/кг в сутки до 28 мг/кг в сутки |  | >2500 мкг/л |
| Уменьшение дозы | | | |
| 5-10 мг/кг в сутки до достижения цели терапии | 3,5-7 мг/кг в сутки |  |  |
| У пациентов, получающих дозы >30 мг/кг в сутки | У пациентов, получающих дозы >21 мг/кг в сутки |  | <2500 мкг/л |
| При достижении целевой концентрации ферритина в сыворотке крови | |  | 500-1000 мкг/л |
| Максимальная доза | 40 мг/кг в сутки | 28 мг/кг в сутки |  |  |
| Прерывание терапии |  |  |  | <500 мкг/мл |

**Хроническая нетрансфузионная перегрузка железом у пациентов с талассемией**

Хелаторная терапия деферазироксом у пациентов данной категории возможна только при доказанной перегрузке железом (СЖП ≥5 мг Fe/г сухого вещества печени или при концентрации ферритина в сыворотке крови >800 мкг/л). Определение СЖП является предпочтительным способом оценки тяжести перегрузки железом. У пациентов с неизвестной величиной СЖП хелаторную терапию необходимо проводить с осторожностью для минимизации риска избыточной хелации.

Деферазирокс, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, является лекарственной формой с более высокой биодоступностью по сравнению с лекарственной формой диспергируемые таблетки. Для пациентов, получающих терапию деферазироксом в лекарственной форме диспергируемые таблетки при переводе на прием деферазирокса в виде таблеток, покрытых пленочной оболочкой, дозу необходимо снизить на 30% и округлить до дозировки целой таблетки, покрытой пленочной оболочкой.

Для пациентов, получающих терапию деферазироксом в лекарственной форме таблетки, покрытые пленочной оболочкой, при переводе на прием деферазирокса в виде диспергируемых таблеток дозу деферазирокса следует увеличить на 40% и округлить до дозировки целой диспергируемой таблетки.

***Начальная доза***

Рекомендуемая начальная суточная доза деферазирокса составляет 7 мг/кг массы тела.

Рекомендованные дозы деферазирокса в зависимости от лекарственной формы у пациентов с нетрансфузионной перегрузкой железом с талассемией представлены в таблице 5-3.

Коррекция дозы при смене терапии дефероксамином на терапию деферазироксом в разных лекарственных формах у пациентов с нетрансфузионной перегрузкой железом с талассемией при хорошем клиническом эффекте на терапию дефероксамином представлена в таблице 5-4.

***Подбор дозы***

Рекомендуется ежемесячно контролировать концентрацию ферритина в сыворотке крови с целью оценки реакции пациента на проводимую терапию и для минимизации риска избыточной хелации. Каждые 3-6 месяцев возможно пошаговое увеличение дозы препарата на 3,5-7 мг/кг. Коррекция дозы возможна при сохранении СЖП на уровне ≥7 мг Fe/г сухого вещества печени или сохраняющейся (без тенденции к снижению) концентрации ферритина сыворотки крови >2000 мкг/л и при хорошей переносимости терапии. Применение деферазирокса у пациентов с талассемией в дозе более 14 мг/кг массы тела не рекомендовано (из-за недостатка данных по эффективности и безопасности применения в указанной дозе).

У пациентов с концентрацией ферритина сыворотки крови ≤2000 мкг/л без определения СЖП доза деферазирокса не должна превышать 7 мг/кг массы тела.

У пациентов, получающих терапию в дозе более 7 мг/кг массы тела, рекомендовано снижать дозу деферазирокса до достижения СЖП ≤7 мг Fe/г сухого вещества печени или концентрации ферритина ≤2000 мкг/л.

Терапия деферазироксом должна быть окончена при достижении СЖП <3 мг Fe/г сухого вещества печени или концентрации ферритина <300 мкг/л. Нет данных о возобновлении терапии у пациентов с повторным накоплением железа после достижения удовлетворительного уровня содержания железа в организме, в связи с чем повторное возобновление терапии не может быть рекомендовано.

**Таблица 5-3.** Рекомендованные дозы деферазирокса в зависимости от лекарственной формы при лечении нетрансфузионной перегрузки железом у пациентов с талассемией.

|  | **Деферазирокс,**  **диспергируемые таблетки** | **Деферазирокс, табл., покр. пленочной оболочкой** | **СЖП** |  | **Концентрация ферритина сыворотки крови** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Стартовая  доза | 10 мг/кг сутки | 7 мг/кг в сутки | ≥5 мг Fe/г сухого вещества печени | или | >800 мкг/мл |
| **Коррекция дозы** | | | | | |
| Шаг для коррекции каждые 3-6 месяцев | Увеличение дозы | | | | |
| 5-10 мг/кг в сутки | 3,5-7 мг/кг в сутки | ≥7 мг Fe/г сухого вещества печени |  | >2000 мкг/л |
| Уменьшение дозы | | | | |
| 5-10 мг/кг в сутки | 3,5-7 мг/кг в сутки | <7 мг Fe/г сухого вещества печени | или | ≤2000 мкг/л |
| Максимальная доза | 20 мг/кг в сутки | 14 мг/кг в сутки |  |  |  |
| 10 мг/кг в сутки | 7 мг/кг в сутки | Не определено | и | ≤2000 мкг/л |
| Прерывание терапии |  |  | <3 мг Fe/г сухого веществапечени | или | <300 мкг/мл |
| Возобновление терапии |  |  | Не рекомендовано | | |

**Таблица 5-4.** Коррекция дозы при смене терапии дефероксамином на терапию деферазироксом в разных лекарственных формах у пациентов с посттрансфузионной перегрузкой железом и нетрансфузионной перегрузкой железом при хорошем клиническом эффекте дефероксамина.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Доза дефероксамина** | **Суточная доза деферазирокса в лекарственной форме диспергируемые таблетки** | **Суточная доза деферазирокса в лекарственной форме таблетки, покрытые пленочной оболочкой** |
| 10 мг/кг | 5 мг/кг | 3,5 мг/кг |
| 20 мг/кг | 10 мг/кг | 7 мг/кг |
| 30 мг/кг | 15 мг/кг | 10,5 мг/кг |
| 40 мг/кг | 20 мг/кг | 14 мг/кг |
| 50 мг/кг | 25 мг/кг | 17,5 мг/кг |
| 60 мг/кг | 30 мг/кг | 21 мг/кг |
| Не рекомендовано в соответствии с инструкцией по применению дефероксамина | 35 мг/кг | 24,5 мг/кг |
| Не рекомендовано в соответствии с инструкцией по применению дефероксамина | 40 мг/кг | 28 мг/кг |

***Пациенты в возрасте ≥65 лет***

Для пациентов данной категории не требуется коррекции режима дозирования. Поскольку в клинических исследованиях у пациентов в возрасте ≥65 лет отмечалось повышение частоты нежелательных реакций (НР) по сравнению с пациентами в возрасте менее 65 лет, у пациентов данной категории следует проводить тщательный контроль НР и при необходимости снижать дозу препарата.

***Дети и подростки (от 2 до 17 лет)***

Для детей и подростков в возрасте от 2 до 17 лет коррекции режима дозирования не требуется. Рекомендуется ежемесячно контролировать концентрацию ферритина в сыворотке крови с целью оценки реакции пациента на проводимую терапию и для минимизации риска избыточной хелации. При расчете дозы для пациентов этой категории следует учитывать изменение массы тела с течением времени.

Применение препарата в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, не изучалось в клинических исследованиях у пациентов младше 10 лет.

***Пациенты с нарушениями функции почек***

Необходимо с осторожностью применять деферазирокс у пациентов с концентрацией креатинина сыворотки крови выше возрастной нормы при наличии дополнительных факторов риска, таких как: одновременное применение препаратов, способных вызывать нарушения функции почек, например, у пациентов с дегидратацией или тяжелыми инфекциями.

Не требуется коррекции начальной дозы у пациентов с нарушениями функции почек. Концентрацию креатинина в сыворотке крови следует контролировать 1 раз в месяц; при необходимости суточную дозу следует уменьшать на 7 мг/кг.

***Пациенты с нарушениями функции печени***

Применение деферазирокса у пациентов с нарушением функции печени было изучено в клинических исследованиях. У пациентов с нарушениями функции печени средней степени (класс В по классификации 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 классификации Чайлд-Пью).

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

### 5.3.5. Побочное действие

У пациентов с хронической посттрансфузионной перегрузкой железом наиболее частые НР, о которых сообщалось при длительной терапии деферазироксом в виде диспергируемых таблеток у взрослых и детей, включают в себя: нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ, 26%), главным образом тошнота, рвота, диарея, боль в животе и дерматологические нарушения (7%) − кожная сыпь. Эти реакции являются дозозависимыми, в основном слабо или умеренно выраженными, имеют транзиторный характер и в большинстве случаев разрешаются самостоятельно даже при продолжении лечения. Незначительное непрогрессирующее увеличение концентрации креатинина в сыворотке крови, в основном в пределах границ нормы, наблюдалось почти у 36% пациентов, было дозозависимым и зачастую разрешалось самостоятельно; возможно уменьшение концентрации креатинина в сыворотке крови при уменьшении дозы препарата.

У пациентов с хронической посттрансфузионной перегрузкой железом при применении деферазирокса в виде диспергируемых таблеток в 2% случаев отмечалось повышение активности «печеночных» трансаминаз, не зависящее от дозы препарата. У большинства пациентов повышение активности «печеночных» трансаминаз наблюдалось до начала лечения препаратом. Нечасто (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 деферазирокс в виде диспергируемых таблеток в дозе 10 мг/кг массы тела, наиболее частыми НР были диарея (9,1%), кожная сыпь (9,1%), тошнота (7,3%). Увеличение концентрации креатинина в сыворотке крови и снижение клиренса креатинина отмечалось в 5,5% и 1,8% случаев, соответственно. Увеличение активности «печеночных» трансаминаз более чем в 2 раза по сравнению с исходными показателями и более чем в 5 раз выше ВГН отмечалось у 1,8% пациентов.

Так же как и при лечении другими хелаторами железа, у пациентов, получавших деферазирокс, нечасто отмечалось нарушение слуха (в виде нарушения восприятия высокочастотных звуков) и помутнение хрусталика (ранняя катаракта).

Для оценки частоты встречаемости НР использованы следующие критерии (согласно классификации ВОЗ): очень часто (≥1/10 случаев); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); редко (≥1/10000, <1/1000); очень редко (<1/10000) и частота неизвестна: отдельные сообщения о следующих НР (поскольку информация о данных НР получена методом спонтанных сообщений точно оценить частоту встречаемости и причинно-следственную связь с препаратом не всегда представляется возможным, в связи с чем для данных реакций указано «частота неизвестна»).

**Таблица 5-5.** Побочные реакции, наблюдавшиеся в клинических исследованиях и в пострегистрационном периоде при применении деферазирокса.

| **Системно-органный класс** | **Частота возникновения** | **Побочная реакция** |
| --- | --- | --- |
| Нарушения со стороны иммунной системы | Частота неизвестна | Реакции гиперчувствительности (включая анафилактические реакции и ангионевротический отек) |
| Нарушения со стороны психики | Нечасто | Тревога, нарушения сна |
| Нарушения со стороны нервной системы | Часто | Головная боль |
| Нечасто | Головокружение |
| Нарушения со стороны органа зрения | Нечасто | Катаракта, макулопатия |
| Редко | Неврит зрительного нерва |
| Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения | Нечасто | Глухота |
| Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения | Нечасто | Боль в гортани |
| Нарушения со стороны пищеварительной системы | Часто | Диарея, запор, рвота, тошнота, боль в животе, вздутие живота, диспепсия |
| Нечасто | Желудочно-кишечное кровотечение, язвенное поражение желудка (в том числе множественное) и двенадцатиперстной кишки, гастрит, острый панкреатит |
| Редко | Эзофагит |
| Частота неизвестна | Язвенное поражение органов ЖКТ с перфорацией |
| Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей | Нечасто | Гепатит, холелитиаз |
| Частота неизвестна | Печеночная недостаточность |
| Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей | Часто | Кожная сыпь, кожный зуд |
| Нечасто | Нарушение пигментации |
| Редко | Многоформная эритема, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром) |
| Частота неизвестна | Синдром Стивенса-Джонсона, лейкоцитокластический васкулит, крапивница, алопеция, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла). |
| Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей | Частота неизвестна | Острый некроз почечных канальцев, острая почечная недостаточность\*, тубулоинтерстициальный нефрит. |
| Лабораторные и инструментальные данные | Очень часто | Увеличение концентрации креатинина в сыворотке крови |
| Часто | Увеличение активности «печеночных» трансаминаз, протеинурия |
| Нечасто | Тубулопатия (приобретенный синдром Фанкони), глюкозурия |
| Общие расстройства и нарушения в месте введения | Нечасто | Повышение температуры тела, отеки, ощущение усталости |
| Примечания:  \*в большинстве случаев наблюдалось повышение концентрации креатинина сыворотки крови ≥2 раз выше ВГН, после прекращения терапии препаратом обычно отмечалась нормализация данного показателя). | | |

В исследовании безопасности 173 пациента взрослого и детского возраста с посттрансфузионной перегрузкой железом и миелодиспластическим синдромом получали деферазирокс в течение 24 недель в виде диспергируемых таблеток и в виде таблеток, покрытых пленочной оболочкой. Профиль безопасности деферазирокса в обеих лекарственных формах был схожим.

**Цитопения**

При применении деферазирокса отмечались случаи развития цитопении, включая нейтропению, тромбоцитопению и усугубление степени тяжести анемии. В большинстве случаев цитопения наблюдалась у пациентов с исходной недостаточностью функции костного мозга. Причинно-следственная связь между данными явлениями и применением препарата не выявлена.

**Панкреатит**

Зарегистрированы случаи острого панкреатита, который развивался как на фоне билиарных нарушений, так и без документально подтвержденных билиарных нарушений.

При применении деферазирокса 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 деферазироксом у пожилых пациентов, пациентов с прогрессирующими гемобластозами 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 крови <1500 мкг/л).

В пятилетнем наблюдательном исследовании у 267 детей от 2 до 6 лет с посттрансфузионной перегрузкой железом, получавших деферазирокс, непредвиденных данных по безопасности, НР и отклонений лабораторных показателей зарегистрировано не было. Увеличение концентрации креатинина в сыворотке крови >33% и выше ВГН по результатам как минимум двух последовательных исследований наблюдалось в 3,1% случаев. Увеличение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) в 5 и более раз выше ВГН наблюдалось в 4,3% случаев. Наиболее часто встречались такие побочные явления как увеличение активности АЛТ (21,1%) и АСТ (11,9%), рвота (5,4%), кожная сыпь (5,0%), увеличение концентрации креатинина в крови (3,8%), боль в животе (3,1%) и диарея (1,9%). Влияния на общее развитие и рост детей отмечено не было.

Если любые из указанных побочных эффектов усугубляются или пациентом отмечены любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, следует сообщить об этом врачу.

### 5.3.6. Передозировка

**Симптомы**

Отмечены случаи передозировки деферазироксом (прием в течение нескольких недель в дозе, в 2-3 раза превышающей рекомендуемую). В одном из случаев передозировка привела к развитию субклинического гепатита. При прекращении терапии препаратом проявления гепатита купировались без развития осложнений в отдаленном периоде. При однократном приеме деферазирокса в виде диспергируемых таблеток в дозе 80 мг/кг массы тела (что соответствует дозе деферазирокса 56 мг/кг в виде таблеток, покрытых пленочной оболочкой) у пациентов с β-талассемией с перегрузкой железом отмечена хорошая переносимость с развитием слабовыраженной тошноты и диареи. Здоровые добровольцы хорошо переносили однократный прием деферазирокса в виде диспергируемых таблеток в дозе до 40 мг/кг (что соответствует дозе деферазирокса 28 мг/кг в виде таблеток, покрытых пленочной оболочкой).

При передозировке возможно развитие следующих острых симптомов: тошнота, рвота, головная боль, диарея. Отмечены случаи нарушения функции почек и печени, в том числе случаи повышении уровня печеночных ферментов и креатинина с их последующим восстановлением после отмены терапии. Ошибочно назначенный однократный прием препарата в дозе 90 мг/кг привел к развитию синдрома Фанкони с последующим разрешением после отмены терапии.

**Лечение**

Специфического антидота для деферазирокса не существует. Лечение включает индуцирование рвоты или промывание желудка, применение симптоматической терапии.

### 5.3.7. Взаимодействие с другими лекарственными средствами

**Лекарственные средства, способные снижать системную экспозицию деферазирокса**

У здоровых добровольцев при однократном применении деферазирокса в дозе 30 мг/кг в виде диспергируемых таблеток одновременно с мощным индуктором УГТ, рифампицином (повторный прием по 600 мг в день), отмечалось снижение системной биодоступности деферазирокса на 44%. В связи с этим сопутствующая терапия мощными индукторами УГТ (например, рифампицином, фенитоином, фенобарбиталом, ритонавиром) может привести к снижению эффективности деферазирокса. Таким образом, необходимо предусмотреть увеличение дозы деферазирокса при его одновременном применении с мощными индукторами УГТ, основываясь на клиническом ответе на терапию.

Колестирамин значительно снижает биодоступность деферазирокса (вероятно, из-за уменьшения энтерогепатической рециркуляции).

**Взаимодействие с мидазоламом и другими лекарственными средствами, метаболизирующимися с участием изофермента CYP3А4**

У здоровых добровольцев при применении деферазирокса в виде диспергируемых таблеток одновременно с мидазоламом, субстратом изофермента CYP3А4, отмечалось снижение системной биодоступности последнего на 17%. В клинической практике данный эффект может быть более выраженным. Таким образом, в связи с возможностью снижения эффективности следует с осторожностью применять деферазирокс вместе с препаратами, метаболизирующимися с участием изофермента CYP3А4 (например, циклоспорином, симвастатином, гормональными контрацептивами, бепридилом, эрготамином).

**Взаимодействие с репаглинидом и другими лекарственными средствами, метаболизирующимися с участием изофермента CYP2С8**

У здоровых добровольцев при одновременном применении деферазирокса (повторный прием в виде диспергируемых таблеток в дозе 30 мг/кг в день) с субстратом изофермента CYP2С8, репаглинидом (однократный прием 0,5 мг), отмечалось увеличение AUC и Сmax последнего на 131 % и 62%, соответственно. Поскольку взаимодействие деферазирокса с репаглинидом в дозе выше 0,5 мг не изучено, следует избегать одновременного применения деферазирокса с репаглинидом. При необходимости одновременного применения деферазирокса с репаглинидом следует тщательно контролировать концентрацию глюкозы в крови. Нельзя исключать возможность лекарственного взаимодействия деферазирокса с другими субстратами изофермента СУР2С8, например паклитакселом.

**Взаимодействие с теофиллином и другими лекарственными средствами, метаболизирующимися с участием изофермента CYP1А2**

У здоровых добровольцев при одновременном применении деферазирокса (повторный прием в виде диспергируемых таблеток в дозе 30 мг/кг в день) с субстратом изофермента CYP1А2 теофиллином (однократный прием по 120 мг), отмечалось увеличение AUC последнего на 84%. При однократном применении Сmax теофиллина не менялась, однако, при длительном применении возможно увеличение данного показателя. Одновременное применение деферазирокса с теофиллином является нежелательным, однако если эти препараты применяются одновременно, необходим тщательный контроль концентрации теофиллина в крови с возможным снижением дозы.

Не следует исключать возможность взаимодействия деферазирокса с другими субстратами изофермента CYP1А2.

**Взаимодействие с бусульфаном**

По данным литературных источников, при одновременном применении деферазирокса и бусульфана отмечалось увеличение AUC бусульфана, которое составляло приблизительно от 40 до 150%. Механизм взаимодействия до конца не изучен. При необходимости совместного применения деферазирокса и бусульфана следует соблюдать осторожность и проводить контроль концентрации бусульфана в плазме крови пациента.

**Другие взаимодействия**

У здоровых добровольцев не наблюдалось взаимодействия деферазирокса с дигоксином.

Специальных исследований по одновременному применению деферазирокса и аскорбиновой кислоты не проводилось. Применение аскорбиновой кислоты в дозе до 200 мг/сут одновременно с деферазироксом не сопровождалось нежелательными последствиями.

Специальных исследований по одновременному применению деферазирокса с алюминий-содержащими антацидными препаратами не проводилось. Хотя деферазирокс обладает более низким сродством к алюминию, чем к железу, деферазирокс не следует применять одновременно с алюминий-содержащими антацидными препаратами.

Профиль безопасности деферазирокса при его применении в комбинации с другими хелаторами железа (дефероксамин, деферипрон) в клинических исследованиях, в пострегистрационном периоде или по данным опубликованной литературы был сопоставим с таковым при применении в монотерапии.

Поскольку при одновременном применении деферазирокса с антикоагулянтами и лекарственными средствами, обладающими ульцерогенным действием (нестероидными противовоспалительными препаратами, глюкокортикостероидами, бисфосфонатами для приема внутрь), возможно повышение риска развития серьезных нежелательных явлений со стороны ЖКТ (кровотечений, язвенных поражений), необходимо с осторожностью применять деферазирокс у пациентов, получающих вышеуказанные препараты.

### 5.3.8. Особые указания

Терапию деферазироксом должен проводить врач, имеющий опыт лечения хронической посттрансфузионной перегрузки железом, только после оценки возможного риска и пользы хелаторной терапии**.**

При применении неадекватно высокой дозы деферазирокса у пациентов с низкой степенью перегрузки железом или при незначительном повышении концентрации ферритина в сыворотке крови токсическое действие препарата может возрастать. Рекомендуется ежемесячно определять концентрацию ферритина в сыворотке крови для оценки эффективности терапии. При устойчивом снижении концентрации ферритина в сыворотке крови менее 500 мкг/л (при перегрузке железом, обусловленной гемотрансфузиями) или менее 300 мкг/л (при талассемии) терапию препаратом следует прекратить.

**Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта**

При применении препарата как у взрослых, так и у детей возможно развитие таких серьезных осложнений со стороны пищеварительной системы, как желудочно-кишечное кровотечение, язвенное поражение желудка и двенадцатиперстной кишки. Отмечались редкие случаи кровотечения из органов ЖКТ с летальным исходом, особенно у пациентов пожилого возраста с тяжелыми гематологическими онкологическими заболеваниями и/или низким количеством тромбоцитов.

У некоторых пациентов отмечалось множественное язвенное поражение органов ЖКТ.

Врачу и пациенту следует сохранять особую настороженность в отношении симптомов язвенного поражения желудка или двенадцатиперстной кишки, а также признаков кровотечения из органов ЖКТ. При подозрении на развитие желудочно-кишечного кровотечения следует провести соответствующие диагностические и лечебные мероприятия. Получены также сообщения о случаях язвенного поражения органов ЖКТ с перфорацией (в том числе с летальным исходом).

**Нарушение функции почек**

Лечение деферазироксом проводилось только у пациентов с концентрацией креатинина в сыворотке крови в пределах границ возрастной нормы.

В клинических исследованиях примерно у 36% пациентов, получавших лечение деферазироксом, отмечалось незначительное непрогрессирующее повышение концентрации креатинина в сыворотке крови, обычно в пределах границ нормы. Данное явление было отмечено как у взрослых, так и у детей с хронической перегрузкой железом в течение первого года терапии препаратом. В исследовании, оценивавшем отдаленное влияние деферазирокса на функцию почек с участием тех же пациентов через 13 лет, подтвержден непрогрессирующий характер данных изменений.

Примерно у одной трети пациентов концентрация креатинина оставалась повышенной, несмотря на уменьшение дозы или прекращение приема препарата. При применении деферазирокса в пострегистрационном периоде отмечены случаи развития острой почечной недостаточности. В некоторых случаях при применении деферазирокса в пострегистрационном периоде нарушение функции почек приводило к развитию почечной недостаточности, требующей временного или постоянного диализа, в том числе с летальным исходом, однако связь с применением деферазирокса не установлена. Следует рассмотреть вопрос о снижении дозы или прерывании лечения деферазироксом в случае, если наблюдаются отклонения в уровнях маркеров функции почечных канальцев и/или в соответствии с клиническими показаниями.

У взрослых пациентов суточную дозу деферазирокса следует уменьшить на 7 мг/кг, если при двух последовательных исследованиях увеличение концентрации креатинина в сыворотке крови составляет более 33% по сравнению со средними показателями до лечения, и расчетный КК достигает показателей меньше нижней границы нормы (НГН), менее 90 мл/мин) при отсутствии связи с иными причинами, кроме применения препарата. У детей дозу препарата следует уменьшить на 7 мг/кг, если расчетный КК достигает показателей меньше НГН (менее 90 мл/мин) и/или при двух последовательных исследованиях концентрация креатинина в сыворотке крови превышает возрастную ВГН.

В случае, если после уменьшения дозы препарата концентрация креатинина в сыворотке крови сохраняется повышенной на ≥33% от средних показателей до лечения и/или расчетный КК в сыворотке крови достигает показателей меньше НГН, терапию деферазироксом следует прервать. Решение о возобновлении лечения препаратом принимают индивидуально, исходя из клинической ситуации.

Учитывая повышенный риск развития осложнений при применении деферазирокса у пациентов с нарушениями функции почек, или получающих препараты, оказывающие отрицательное влияние на функцию почек, рекомендовано определять концентрацию 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 сыворотке крови, КК (рассчитывается по формуле Кокрофта-Голта или по формуле MDRD у взрослых и по формуле Schwartz у детей) и/или концентрацию цистатина С в сыворотке крови еженедельно после начала терапии или изменения дозы деферазирокса, а затем ежемесячно.

При применении деферазирокса следует ежемесячно контролировать уровень протеинурии.

Следует рассмотреть возможность уменьшения дозы препарата или прерывания терапии при выявлении отклонений от нормы показателей канальцевой функции почек и/или по клиническим показаниям:

- протеинурия (показатель следует определять перед началом терапии и далее ежемесячно); - глюкозурия у пациентов без сахарного диабета, снижение содержания калия в сыворотке крови, фосфатов, магния или солей мочевой кислоты, фосфатурия или аминоацидурия (показатели следует контролировать по необходимости).

В случае если, несмотря на уменьшение дозы или прекращение приема препарата, концентрация креатинина в сыворотке крови остается значительно повышенной и сопровождается стойким нарушением какого-либо другого показателя функции почек (например, протеинурией, синдромом Фанкони), следует направить пациента к нефрологу для проведения консультации и последующего специализированного обследования (например, биопсии почек).

При развитии диареи и/или рвоты на фоне терапии деферазироксом следует обеспечить адекватную гидратацию пациента. При применении деферазирокса в пострегистрационном периоде были описаны случаи развития метаболического ацидоза. В большинстве случаев состояние развивалось у пациентов с нарушением функции почек, дисфункцией проксимальных почечных канальцев (синдром Фанкони) или диареей, а также состояниями, осложнением которых является нарушение кислотно-щелочного баланса. У таких пациентов по клиническим показаниям следует контролировать кислотно-щелочной баланс. При развитии метаболического ацидоза следует рассмотреть возможность отмены терапии препаратом.

**Таблица 5-5.** Рекомендации по контролю функции почек.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Концентрация креатинина в сыворотке крови** |  | **КК** |
| Перед началом терапии | Дважды (2 раза) | и/или | Дважды (2 раза) |
| Применение противопоказано | Превышение возрастной ВГН >2 раза | или | < 60 мл/мин |
| Дальнейший контроль | Ежемесячно | и/или | Ежемесячно |
| В связи с повышенным риском развития осложнений у пациентов с ранее диагностированным нарушением функции почек, или пациентов, получающих препараты, оказывающие отрицательное влияние на функцию почек, в первый месяц после начала терапии или после коррекции терапии (в т.ч. смена лекарственной формы) контроль следует продолжить: | | |
| Еженедельно | и/или | Еженедельно |
| Следует уменьшить суточную дозу деферазирокса на 10 мг/кг в виде диспергируемых таблеток или на 7 мг/кг в виде таблеток, покрытых пленочной оболочкой при выявлении нижеуказанных отклонений показателей функции почек в двух повторных определениях при отсутствии связи с иными причинами, кроме применения препарата: | | | |
| Взрослые | >33% по сравнению со средними  показателями до лечения (без  прогрессирования) | и | <НГН (<90 мл/мин) |
| Дети | > возрастной ВГН | и/или | <НГН (<90 мл/мин) |
| Следует прервать терапию в случае, если после уменьшения дозы: | | | |
| Взрослые и дети | Сохраняется >33% по сравнению со средними показателями до лечения | и/или | <НГН (<90 мл/мин) |

**Нарушение функции печени**

Лечение деферазироксом проводилось только у пациентов со значениями активности «печеночных» трансаминаз, превышающими ВГН не более чем в 5 раз.

Рекомендуется проводить предварительный, в первый месяц двукратный, и далее ежемесячный контроль функции печени (активность «печеночных» трансаминаз, концентрация билирубина, активность щелочной фосфатазы). При прогрессировании повышения активности «печеночных» трансаминаз, не связанном с какими-либо другими причинами, терапию деферазироксом следует прервать. Непосредственно после определения причины биохимических изменений или после нормализации показателей можно рассмотреть вопрос об осторожном возобновлении терапии деферазироксом в более низкой дозе с последующим постепенным ее повышением. При применении деферазирокса в пострегистрационном периоде отмечены 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 деферазирокса в качестве дополнительного или потенцирующего фактора не может быть исключена. Не рекомендуется применять препарат у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью).

**Реакции гиперчувствительности**

Получены сообщения о развитии реакций гиперчувствительности к деферазироксу (включая анафилактические реакции и ангионевротический отек). В большинстве случаев реакции гиперчувствительности наблюдались в первые месяцы лечения препаратом. При развитии реакций гиперчувствительности тяжелой степени лечение препаратом следует отменить и провести соответствующие лечебные мероприятия. Не рекомендуется возобновлять терапию препаратом у пациентов данной категории в связи с риском развития анафилактического шока.

**Нарушения со стороны кожи**

Получены сообщения о тяжелых кожных нежелательных реакциях, которые могут быть жизнеугрожающими или летальными, включая синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), а также лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдрома). Пациента необходимо обучить распознаванию симптомов и признаков тяжелых кожных лекарственных реакций, а также следует тщательно наблюдать. При подозрении на развитие указанного состояния прием препарата следует прекратить незамедлительно; возобновлять терапию препаратом не следует.

При применении деферазирокса могут возникать кожные высыпания. Поскольку часто отмечается спонтанное исчезновение кожной сыпи, при легкой и средней степени тяжести данного осложнения лечение деферазироксом может быть продолжено без коррекции дозы. При развитии более выраженной кожной сыпи необходимо временно прекратить лечение препаратом. После разрешения сыпи деферазирокс можно применять повторно, в более низкой дозе с последующим ее повышением.

**Зрительные и слуховые нарушения**

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

**Гематологические нарушения**

При применении препарата следует регулярно проводить определение гематологических показателей. В случае развития цитопении на фоне применения деферазирокса лечение препаратом следует временно приостановить. После нормализации гематологических показателей терапия деферазироксом может быть возобновлена.

Применение деферазирокса в виде диспергируемых таблеток у детей с посттрансфузионной перегрузкой железом в течение 5 лет не сопровождалось задержкой роста. В качестве меры предосторожности следует ежегодно контролировать рост, массу тела и степень полового созревания детей, получающих терапию препаратом.

Тяжелая перегрузка железом может приводить к дисфункции сердца. Следует регулярно контролировать функцию сердца у пациентов, длительно получающих деферазирокс по поводу тяжелой перегрузки железом.

Рекомендуется ежемесячно контролировать концентрацию ферритина в сыворотке крови с целью оценки реакции пациента на проводимую терапию и во избежание избыточной хелации. Рекомендуется более тщательный мониторинг концентрации ферритина в сыворотке крови, а также функции почек и печени в период проведения терапии высокими дозами препарата и в период, когда уровни ферритина в сыворотке крови близки к целевому диапазону. Возможно снижение дозы препарата во избежание избыточной хелации.

При одновременном применении деферазирокса с гормональными контрацептивами, которые метаболизируются с участием изофермента CYP3А4, возможно снижение эффективности последних.

### 5.3.9. Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Изучение влияния препарата деферазирокс на способность управлять транспортными средствами и механизмами не проводилось. При появлении такого нечастого побочного явления, как головокружение, пациентам следует соблюдать осторожность при выполнении указанных видов деятельности.

## Список литературы

1. EMA. Deferasirox. Assesment report. 2017. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/exjade-h-c-670-x-0054-epar-assessment-report-extension\_en.pdf (дата обращения 23.09.2021).
2. EMA. Deferasirox. Assesment report. 2016. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/exjade-h-c-670-x-0043-epar-assessment-report-extension\_en.pdf (дата обращения 23.09.2021).
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Джадену®. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=627661a0-7c73-4388-9711-7adc3fcf482d&t= (дата обращения 20.09.2021).

# 6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К настоящему моменту накоплен большой объем данных о безопасности деферазирокса, как в клинических исследованиях, так и в постмаркетинговом наблюдении. Деферазирокс является комплексообразующим тройным лигандом для приема внутрь, обладающим высоким сродством к железу (III) и связывающим его в соотношении 2:1. Деферазирокс отличается способностью проникать через клеточные мембраны, в том числе через гематоэнцефалический барьер, связывать железо в участках его накопления и выводить избыток в плазму без заметного влияния на насыщение железом трансферрина. Деферазирокс усиливает экскрецию железа преимущественно через кишечник.

В рамках обширной программы доклинических исследований, предшествовавшей введению препарата в клиническую практику, были исследованы фармакодинамические эффекты препарата *in vitro, in vivo*, фармакологическая безопасность, фармакокинетика и токсичность деферазирокса. У деферазирокса не было выявлено генотоксичности и канцерогенности. Деферазирокс не оказывал тератогенное действие у кроликов и крыс при всех испытанных дозах.

В настоящий момент деферазирокс зарегистрирован для лечения хронической посттрансфузионной перегрузки железом у взрослых и детей в возрасте 2 лет и старше и для лечения хронической нетрансфузионной перегрузки железом у пациентов с талассемией в возрасте 10 лет и старше. Эффективность деферазирокса ДТ у пациентов с трансфузионной перегрузкой железа была оценена в 2 исследованиях III фазы (0107 и EPIC), а также в 3 исследованиях II фазы (0108, 0109, TELESTO) и 5-ти неконтролируемых исследованиях. В общей сложности в эти исследования был включен 3561 пациент в возрасте от 2 лет. Эффективность деферазирокса ДТ у пациентов с нетрансфузионной перегрузкой железа была оценена в 1 исследовании II фазы (THALASSA), в исследование было включено 166 пациентов с бета- и альфа-талассемией в возрасте от 10 лет. Также, эффективность деферазирокса в лекарственных формах ДТ и ТПО была оценена в исследовании II фазы ECLIPSE, проводившееся с участием 173 пациентов. Критерием оценки эффективности в большинстве исследований было изменение показателя СЖП на конец исследования (в основном через 52 недели) относительно исходного уровня. В исследовании EPIC первичной конечной точкой оценки эффективности было изменение концентрации сывороточного ферритина через 52 недели по сравнению с исходным уровнем. Первичной конечной точкой в исследовании ECLIPSE была общая безопасность препаратов деферазирокса ДТ и ТПО, измеряемая по частоте и тяжести НЯ и изменениям лабораторных показателей в динамике от исходного уровня до окончания 24 недель терапии.

Терапия деферазироксом оказалась эффективной как у пациентов с перегрузкой железом, ранее получавших хелаторную терапию, так и у наивных пациентов. У большинства пациентов было отмечено статистически значимое снижение уровня СЖП и сывороточного ферритина при применении деферазирокса в начальных дозах от 10 до 30 мг/кг/день, которые назначались в зависимости от исходного значения СЖП, нозологии и количества железо, которое продолжало поступать вместе с гемотрансфузиями. К концу 52-й недели терапии в исследовании III фазы 0107, первичная конечная точка была достигнута у 52,9% пациентов в группе деферазирокса с бета-талассемией и трансфузионным гемосидерозом. В исследовании 0108 показатель эффективности терапии у пациентов с МДС, АБД, другими анемиями и бета-талассемией составил 78,6%, 53,8%, 70,6% и 59,2%, соответственно.

У пациентов с хронической посттрансфузионной перегрузкой железом наиболее частые НР, о которых сообщалось при длительной терапии деферазироксом в виде диспергируемых таблеток у взрослых и детей, включают нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ, 26%), главным образом тошнота, рвота, диарея, боль в животе и дерматологические нарушения (7%) − кожная сыпь. Незначительное непрогрессирующее увеличение концентрации креатинина в сыворотке крови, в основном в пределах границ нормы, наблюдалось почти у 36% пациентов, было дозозависимым и зачастую разрешалось самостоятельно. У пациентов с хронической посттрансфузионной перегрузкой железом при применении деферазирокса в виде диспергируемых таблеток в 2% случаев отмечалось повышение активности «печеночных» трансаминаз, не зависящее от дозы препарата.

В клиническом исследовании у пациентов с NTDT, наиболее частыми НР при применении деферазирокса в дозе 10 мг/кг/день были диарея (9,1%), кожная сыпь (9,1%), тошнота (7,3%). Увеличение концентрации креатинина в сыворотке крови и снижение клиренса креатинина отмечалось в 5,5% и 1,8% случаев, соответственно. Увеличение активности «печеночных» трансаминаз более чем в 2 раза по сравнению с исходными показателями и более чем в 5 раз выше ВГН отмечалось у 1,8% пациентов.

Частота нежелательных явлений (НЯ) не зависела от пола, возраста, этнической принадлежности и расы. В пост-маркетинговых исследованиях, в частности в пятилетнем наблюдательном исследовании у 267 детей от 2 до 6 лет с посттрансфузионной перегрузкой железом, получавших деферазирокс, наиболее часто встречались такие побочные явления как увеличение активности АЛТ (21,1%) и АСТ (11,9%), рвота (5,4%), кожная сыпь (5,0%), увеличение концентрации креатинина в крови (3,8%), боль в животе (3,1%) и диарея (1,9%). Влияния на общее развитие и рост детей отмечено не было.

Частота прекращения участия в КИ по причине развития нежелательных явлений варьировала от около 1% (в исследованиях 0107 и EPIC) и до 20,3% (исследование TELESTO), в среднем составляла до 10%. Отмечена более высокая приверженность лечению при лечении деферазироксом ТПО в сравнении с ДТ по причине удобства применения и отсутствия неблагоприятных характеристик, таких как неприятный вкус или послевкусие. В общем, профиль безопасности деферазирокса в регистрационных исследованиях был сравнимым с плацебо.

Имеющаяся информация свидетельствует, о том, что деферазирокс (препарат Джадену®) имеет изученный профиль токсичности и успешно применяется на территории Российской Федерации в соответствии с показаниями, описанными в инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения.

Лекарственный препарат ДЕФЕРАЗИРОКС (внутренний код - TL-DFR-t), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, (АО «Р-Фарм», Россия) представляет собой воспроизведенный препарат по отношению к референтному препарату деферазирокса - Джадену® (Новартис Фарма АГ, Швейцария). Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего вещества, а также по количественному составу основных вспомогательных веществ, дозировке и форме выпуска препарату Джадену®, а, следовательно, может быть рекомендован для проведения клинического исследования биоэквивалентности у добровольцев, с целью осуществления его последующей государственной регистрации.

**ПРИЛОЖЕНИЯ**

Не применимо.

1. Galanello R, Piga A, Cappellini M et al. Effect of Food, Type of Food, and Time of Food Intake on Deferasirox Bioavailability: Recommendations for an Optimal Deferasirox Administration Regimen. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2008;48(4):428-435. doi:10.1177/0091270007313327 [↑](#footnote-ref-1)