

**УТВЕРЖДЕНА**  
Приказом председателя  
РГУ «Комитет медицинского и  
фармацевтического контроля  
Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан»  
01.11.2023г.  
№ N068748

**Инструкция по медицинскому применению  
лекарственного препарата (Листок-вкладыш)**

**Торговое наименование**  
ЖАДЕБЕЛ®

**Международное непатентованное название**  
Деферазирокс

**Лекарственная форма, дозировка**  
ЖАДЕБЕЛ®, 250 мг и 500 мг, таблетки диспергируемые.

**Фармакотерапевтическая группа**  
Прочие препараты. Другие терапевтические препараты все.  
Железосвязывающие препараты. Деферазирокс.  
Код АТХ V03AC03

**Показания к применению**

- лечение хронической перегрузки железом в результате гемотрансфузий (> 7 мл/кг/месяц эритроцитарной массы) у пациентов с выраженной бета-талассемией в возрасте 6 лет и старше
- лечение хронической перегрузки железом в результате гемотрансфузий, если терапия дефероксамином противопоказана или неадекватна, в следующих группах пациентов:
  - у детей с выраженной бета-талассемией с перегрузкой железом по причине частых гемотрансфузий (>7 мл/кг/месяц эритроцитарной массы) в возрасте от 2 до 5 лет;
  - у взрослых и детей с выраженной бета-талассемией с перегрузкой железом по причине нечастых гемотрансфузий (<7 мл/кг/месяц эритроцитарной массы) в возрасте 2 лет и старше;
  - у взрослых и детей с прочими анемиями в возрасте 2 лет и старше.
- лечение хронической перегрузки железом, требующей хелатной терапии, если терапия дефероксамином противопоказана или неадекватна у пациентов с синдромами талассемии, независимыми от трансфузий, в возрасте 10 лет и старше.

## **Перечень сведений, необходимых до начала применения**

### ***Противопоказания***

- гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ
- комбинация с прочими хелаторами железа, так как безопасность подобных комбинаций не установлена
- пациенты с клиренсом креатинина  $< 60$  мл/мин
- лица с наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом фермента Lарр (ЛАПП)-лактазы, мальабсорбцией глюкозы-галактозы

### ***Необходимые меры предосторожности при применении***

#### ***Почечная недостаточность***

Сообщалось о случаях острой почечной недостаточности после постмаркетингового применения деферазирокса. В некоторых постмаркетинговых случаях снижение функции почек приводило к почечной недостаточности, требующей временного или постоянного диализа.

Следует обращать особое внимание на мониторинг креатинина в сыворотке крови у пациентов, получающих сопутствующую терапию лекарственными препаратами, снижающими функцию почек, и у пациентов, которые получают высокие дозы деферазирокса и/или низкие уровни трансфузий ( $< 7$  мл/кг/месяц эритроцитарной массы или  $< 2$  единиц в месяц для взрослого пациента). Хотя увеличения числа нежелательных явлений со стороны почек не отмечалось после повышения дозы деферазирокса до доз выше 30 мг/кг, повышенный риск нежелательных явлений со стороны почек при приеме доз диспергируемых таблеток ЖАДЕБЕЛ<sup>®</sup> выше 30 мг/кг нельзя исключать.

Рекомендуется дважды оценивать уровень креатинина в сыворотке крови перед началом терапии. **Сывороточный креатинин, клиренс креатинина (рассчитанный по формуле Cockcroft-Gault или MDRD у взрослых и по формуле Шварца у детей) и/или плазменные уровни цистатина С следует контролировать до начала лечения, еженедельно в течение первого месяца после начала лечения или изменения дозы деферазирокса (включая изменение лекарственной формы) и ежемесячно в последующем.** У пациентов с имеющимися состояниями со стороны почек и у пациентов, получающих препараты, снижающие функцию почек, может быть повышен риск осложнений. Следует соблюдать осторожность и поддерживать жидкостный режим у пациентов при развитии диареи или рвоты.

Были постмаркетинговые сообщения о развитии метаболического ацидоза во время лечения деферазироксом. У основного количества данных пациентов наблюдались нарушения со стороны почек, почечная тубулопатия (синдром Фанкони) или диарея, или состояния, при которых нарушения кислотно-щелочного баланса являются известным осложнением. В данной популяции следует осуществлять контроль

кислотно-щелочного баланса по клиническим показаниям. При развитии метаболического ацидоза у пациентов следует рассмотреть вопрос о прерывании терапии препаратом ЖАДЕБЕЛ®.

Таблица 1. Коррекция дозы и прерывание терапии при мониторинге функции почек

	Креатинин сыворотке крови	в	Клиренс креатинина
<b>Перед началом лечения</b>	Дважды (2х)	и	Однократно (1х)
<b>Противопоказано</b>			<b>&lt; 60 мл/мин</b>
<b>Мониторинг</b> — В первый месяц после начала терапии и изменения дозы (включая изменение лекарственной формы) — В последующем	Еженедельно         Ежемесячно	и         и	Еженедельно         Ежемесячно
<b>Снижение суточной дозы на 10 мг/кг/сутки</b> (лекарственная форма - диспергируемые таблетки), <i>если наблюдаются следующие показатели функции почек при двух последовательных определениях, которые не могут быть связаны с другими причинами</i>			
Взрослые пациенты	> 33 % выше среднего значения до начала лечения	и	Снижение < НГН * (< 90 мл/мин)
Дети	> Соответствующей возрасту ВГН **	и/или	Снижение < НГН * (< 90 мл/мин)
<b>После снижения дозы, прерывание терапии при</b>			
Взрослые и дети	Сохранении показателей > 33 % выше среднего значения до начала лечения	и/или	Снижение < НГН * (< 90 мл/мин)
* НГН: нижняя граница нормы. ** ВГН: верхняя граница нормы.			

Лечение может быть возобновлено в зависимости от конкретных клинических обстоятельств.

Вопрос о снижении дозы или прерывании приема также может быть рассмотрен при развитии отклонений на уровне маркеров функции почечных канальцев и/или по клиническим показаниям:

- Протеинурия (анализ должен быть выполнен до начала лечения и ежемесячно в последующем)
- Глюкозурия у пациентов без диабета и низкие уровни калия, фосфата, магния или урата сыворотки, фосфатурия, аминоацидурия (мониторинг при необходимости).

Почечная тубулопатия отмечалась преимущественно у детей и подростков с бета-талассемией, получавших деферазирокс.

Пациенты должны быть направлены к нефрологу, и следует рассмотреть вопрос о дальнейшем специализированном обследовании (например, биопсии почек) при развитии следующих состояний, несмотря на снижение дозы и прерывание терапии:

- Сохранение значительно повышенного уровня креатинина в сыворотке крови.
- Сохраняющиеся отклонения других показателей функции почек (например, протеинурия, синдром Фанкони)

#### *Печеночная недостаточность*

Повышения функциональных печеночных показателей наблюдались у пациентов, получавших деферазирокс. Отмечались постмаркетинговые случаи печеночной недостаточности, некоторые были с летальным исходом. Большинство сообщений о печеночной недостаточности относилось к пациентам с существенными заболеваниями, включая хронические заболевания печени (включая цирроз и гепатит С) и полиорганную недостаточность. Роль деферазирокса как способствующего или провоцирующего фактора не может быть исключена.

Рекомендуется оценивать уровни сывороточных трансаминаз, билирубина и щелочной фосфатазы до начала терапии, каждые 2 недели в течение первого месяца и ежемесячно в последующем. Если наблюдается устойчивое и прогрессирующее повышение уровней трансаминаз, которое не может быть связано с другими причинами, терапия препаратом ЖАДЕБЕЛ® должна быть прервана. После выяснения причины отклонения функциональных печеночных показателей или после нормализации уровней может быть рассмотрено осторожное возобновление терапии в более низкой дозе с последующим постепенным повышением дозы.

Применение препарата ЖАДЕБЕЛ® не рекомендуется у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по Чайлд-Пью).

Таблица 2. Заключение по рекомендациям мониторинга безопасности

<b>Анализ</b>	<b>Частота</b>
Креатинин сыворотки	Дважды до начала лечения. Еженедельно в первый месяц после начала терапии или после изменения дозы (включая изменение лекарственной формы). Ежемесячно в последующем.
Клиренс креатинина и/или цистатин С плазмы	До начала лечения. Еженедельно в первый месяц после начала терапии или после изменения дозы (включая изменение лекарственной формы). Ежемесячно в последующем.
Протеинурия	До начала лечения. Ежемесячно в последующем.
Прочие показатели функции почечных канальцев (например, глюкозурия у пациентов без диабета и низкие уровни	При необходимости.

калия, фосфора, магния или уратов сыворотки, фосфатурия, аминоацидурия)	
Сывороточные трансаминазы, билирубин, щелочная фосфатаза	До начала лечения. Каждые 2 недели в течение первого месяца терапии. Ежемесячно в последующем.
Оценка слуха и офтальмологический осмотр	До начала лечения. Ежегодно в последующем.
Масса тела, рост и половое созревание	До начала лечения. Ежегодно у детей.

У пациентов с короткой ожидаемой продолжительностью жизни (например, с миелодиспластическими синдромами высокого риска), особенно при сопутствующих заболеваниях, которые могут повышать риск нежелательных явлений, преимущества терапии деферазироксом могут быть ограничены и могут быть ниже возможных рисков. Таким образом, лечение препаратом ЖАДЕБЕЛ® у подобных пациентов не рекомендуется. Следует соблюдать осторожность у пациентов пожилого возраста по причине более высокой частоты нежелательных реакций (в частности, диареи).

Данные у детей с талассемией без зависимости от трансфузий весьма ограничены. Таким образом, при терапии препаратом ЖАДЕБЕЛ® требуется тщательное наблюдение для выявления нежелательных реакций и мониторинга нагрузки железом у детей. Кроме того, перед лечением препаратом ЖАДЕБЕЛ® у детей с тяжелой перегрузкой железом при талассемии без зависимости от трансфузий врач должен учитывать, что последствия длительного применения препарата у подобных пациентов в настоящее время неизвестны.

#### *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта*

Язвы и кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта отмечались у пациентов, включая детей, получавших деферазирокс. У некоторых пациентов наблюдались множественные язвы. Поступали сообщения о язвах, осложненных перфорацией пищеварительного тракта. Также были получены сообщения о летальных желудочно-кишечных кровотечениях, особенно у пожилых пациентов, с гематологическими злокачественными новообразованиями и/или низким количеством тромбоцитов. Врачи и пациенты должны активно выявлять признаки и симптомы язвенных поражений желудочно-кишечного тракта и кровотечений в течение терапии препаратом ЖАДЕБЕЛ®. В случае язвы желудочно-кишечного тракта или кровотечения прием ЖАДЕБЕЛ® следует прекратить и незамедлительно начать дополнительное обследование и лечение. Следует соблюдать осторожность при применении деферазирокса у пациентов, которые получают его в комбинации с веществами с установленным язвотропным потенциалом, например, НПВС, кортикостероидами или бисфосфонатами для приема внутрь, у пациентов,

получающих антикоагулянты, и у пациентов с количеством тромбоцитов ниже  $50\ 000/\text{мм}^3$  ( $50 \times 10^9/\text{л}$ ).

#### *Кожные нарушения*

При терапии деферазироксом возможно появление кожной сыпи. Сыпь в большинстве случаев разрешалась спонтанно. Если может потребоваться прерывание терапии, возобновление терапии возможно после разрешения сыпи с применением более низкой дозы препарата и постепенным повышением дозы. В тяжелых случаях возможно возобновление терапии в комбинации с применением оральных стероидов в течение короткого периода времени.

Сообщалось о развитии тяжелых кожных реакций, включая синдром Стивенса-Джонсона (ССД), токсический эпидермальный некролиз (ТЭН) и лекарственную реакцию с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), которые могут носить угрожающий жизни характер или даже привести к смерти. При подозрении на наличие тяжелых кожных реакций ЖАДЕБЕЛ® следует немедленно отменить без возобновления терапии. В момент назначения лечения необходимо сообщить пациенту о признаках и симптомах тяжелых кожных реакций и тщательно контролировать.

#### *Реакции гиперчувствительности*

Случаи серьезных реакций гиперчувствительности (таких как анафилактическая реакция и сосудистый отек) отмечались у пациентов, получавших деферазирокс, в большинстве случаев реакция развивалась в течение первого месяца терапии. При развитии подобной реакции прием препарата ЖАДЕБЕЛ® следует отменить и провести соответствующее лечение. Не следует возобновлять терапию деферазироксом у пациентов, у которых была отмечена реакция гиперчувствительности, так как существует риск развития анафилактического шока.

#### *Зрение и слух*

Отмечались слуховые (снижение слуха) и зрительные (помутнение хрусталика) нарушения. Обследование слуха и зрения (включая осмотр глазного дна) рекомендуется до начала лечения и через регулярные промежутки времени в последующем (каждые 12 месяцев). Если в течение лечения отмечаются нарушения, может быть рассмотрен вопрос о снижении дозы или прерывании терапии.

#### *Заболевания крови*

Были постмаркетинговые сообщения о лейкопении, тромбоцитопении или панцитопении (или об ухудшении данных цитопений) и об ухудшении анемии у пациентов, получавших деферазирокс. У большинства данных пациентов отмечались имеющиеся гематологические нарушения, которые часто связаны с недостаточностью костного мозга. Тем не менее нельзя исключить роль препарата как способствующего или провоцирующего фактора. Следует рассмотреть вопрос о прерывании терапии у пациентов при развитии необъяснимой цитопении.

#### *Другие факторы*

Рекомендуется ежемесячный мониторинг уровня ферритина в сыворотке крови для оценки реакции пациента на лечение. Рекомендуется снижение дозы или более тщательный мониторинг функции почек и печени, а также уровня ферритина сыворотки в период лечения высокими дозами и когда уровни ферритина сыворотки близки к целевому диапазону. При устойчивом снижении уровня ферритина сыворотки ниже 500 мкг/л (при трансфузионной перегрузке железом) или ниже 300 мкг/л (при синдромах талассемии, независимых от трансфузий) следует рассмотреть вопрос о прерывании терапии.

Результаты анализа креатинина сыворотки, ферритина сыворотки и сывороточных трансаминаз должны записываться и регулярно оцениваться для анализа тенденций.

В качестве общей меры предосторожности при лечении детей с трансфузионной перегрузкой железом необходим контроль массы тела, роста и полового созревания до начала лечения и через регулярные промежутки времени (каждые 12 месяцев).

Нарушение функции сердца является известным осложнением тяжелой перегрузки железом. Необходимо контролировать функцию сердца у пациентов с тяжелой перегрузкой железом при длительной терапии препаратом ЖАДЕБЕЛ®.

#### *Содержание лактозы*

ЖАДЕБЕЛ®, диспергируемые таблетки содержит лактозу и противопоказан лицам с наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом фермента Lapp (ЛАПП)-лактазы, мальабсорбцией глюкозы-галактозы.

#### ***Взаимодействия с другими лекарственными препаратами***

Безопасность деферазирокса в комбинации с прочими хелаторами железа не установлена. Таким образом, препарат не следует сочетать с прочими хелаторами железа.

#### *Взаимодействия с пищей*

Биодоступность деферазирокса повышалась в значительной степени при приеме препарата с пищей. Таким образом, диспергируемые таблетки ЖАДЕБЕЛ® следует принимать на голодный желудок не менее чем за 30 минут до еды, желательно в одно и то же время ежедневно.

#### *Препараты, которые могут снижать системные уровни воздействия деферазирокса*

Метаболизм деферазирокса осуществляется ферментами УГТ. Совместное применение препарата ЖАДЕБЕЛ® с мощными индукторами УГТ (такими как рифампицин, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, ритонавир) может привести к снижению эффективности препарата ЖАДЕБЕЛ®. У пациентов следует осуществлять мониторинг уровня ферритина в сыворотке крови до и во время комбинированной терапии и проводить коррекцию дозы препарата ЖАДЕБЕЛ® при необходимости.

Холестирамин приводил к значительному снижению уровней воздействия деферазирокса в исследовании механизма действия для определения степени энтерогепатического цикла.

*Взаимодействие с мидазолом и прочими препаратами, метаболизирующимися изоферментом CYP3A4*

Учитывая возможное снижение эффективности, следует соблюдать осторожность при применении деферазирокса в сочетании с веществами, которые метаболизируются CYP3A4 (такими как циклоспорин, симвастатин, гормональные контрацептивы, бепридил, эрготамин).

*Взаимодействие с репаглинидом и прочими препаратами, метаболизирующимися изоферментом CYP2C8*

Так как взаимодействие для дозировок репаглинида выше 0,5 мг не установлено, совместного применения деферазирокса с репаглинидом следует избегать. Если применение данной комбинации необходимо, необходимы тщательное клиническое наблюдение и мониторинг уровня глюкозы крови. Взаимодействие между деферазироксом и прочими субстратами CYP2C8, такими как паклитаксел, не может быть исключено.

*Взаимодействие с теофиллином и прочими препаратами, метаболизирующимися изоферментом CYP1A2*

Совместное применение деферазирокса и теофиллина не рекомендуется. При совместном применении деферазирокса и теофиллина следует рассмотреть вопрос о мониторинге концентрации теофиллина и снижении дозы теофиллина. Взаимодействие между деферазироксом и прочими субстратами CYP1A2 не может быть исключено. Для веществ, которые метаболизируются преимущественно CYP1A2 и обладают узким терапевтическим индексом (например, клозапин, тизанидин) применяются те же рекомендации, что и для теофиллина.

*Прочая информация*

Совместное применение деферазирокса с препаратами антацидов, содержащими алюминий, формально не изучалось. Хотя деферазирокс обладает более низкой аффинностью к алюминию, чем к железу, не рекомендуется применять таблетки деферазирокс с препаратами антацидов, содержащими алюминий.

Совместное применение деферазирокса с веществами с установленным язвобразующим потенциалом, такими как НПВС (включая ацетилсалициловую кислоту в высоких дозах), кортикостероиды или оральные бисфосфонаты, может привести к повышению риска токсических реакций со стороны желудочно-кишечного тракта. Совместное применение деферазирокса с антикоагулянтами может также приводить к повышению риска желудочно-кишечных кровотечений. При применении деферазирокса в сочетании с данными веществами рекомендуется тщательное клиническое наблюдение.

***Специальные предупреждения***

*Во время беременности или лактации*

Достаточных данных по воздействию деферазирокса при беременности нет. В качестве меры предосторожности рекомендуется не применять препарат ЖАДЕБЕЛ® при беременности, за исключением случаев явной клинической необходимости.



Препарат ЖАДЕБЕЛ® может снижать эффективность гормональных контрацептивов. Женщинам, способным к деторождению, рекомендуется применять дополнительные или альтернативные негормональные методы контрацепции при применении деферазирокса.

Кормление грудью при применении препарата ЖАДЕБЕЛ® не рекомендуется.

*Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами*

Препарат ЖАДЕБЕЛ® оказывает минимальное влияние на способность управлять автомобилем и работать с механизмами. Пациенты, у которых отмечаются нежелательные реакции в виде головокружения, должны соблюдать осторожность при управлении автомобилем или работе с механизмами.

### **Рекомендации по применению**

Лечение препаратом ЖАДЕБЕЛ® должно начинаться и поддерживаться врачами, имеющими опыт лечения хронической перегрузки железом.

#### **Режим дозирования**

*Трансфузионная перегрузка железом*

Рекомендуется начинать лечение после трансфузии около 20 единиц (около 100 мл/кг) эритроцитарной массы (эр. массы) или при наличии признаков хронической перегрузки железом при клиническом наблюдении (например, сывороточный ферритин > 1000 мкг/л). Дозы (в мг/кг) должны быть рассчитаны и округлены до ближайшей целой таблетки.

Целями терапии хелаторами железа является удаление количества железа, поступившего при трансфузиях и, если необходимо, снижение имеющейся нагрузки железом.

При переводе с таблеток, покрытых пленочной оболочкой, на диспергируемые таблетки доза диспергируемых таблеток должна быть на 40 % выше дозы таблеток, покрытых пленочной оболочкой, и округлена до ближайшей целой таблетки.

Соответствующие дозы для обеих лекарственных форм приводятся в таблице 3.

Таблица 3. Рекомендованные дозы при трансфузионной перегрузке железом

	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой	Диспергируемые таблетки	Трансфузии	Ферритин в сыворотке крови
<b>Начальная доза</b>	14 мг/кг/сутки	20 мг/кг/сутки	После 20 единиц (около 100 мл/кг) эр. массы или	> 1000 мкг/л
<b>Альтернативные начальные дозы</b>	21 мг/кг/сутки	30 мг/кг/сутки	> 14 мл/кг/месяц эр. массы	

			(примерно > 4 единиц в месяц для взрослого пациента)	
	7 мг/кг/сутки	10 мг/кг/сутки	< 7 мл/кг/месяц эр. массы (примерно < 2 единицы в месяц для взрослого пациента)	
Для пациентов, получающих эффективное лечение дефероксамин	Одна треть дозы дефероксамина	Половина дозы дефероксамина		
<b>Мониторинг</b>				<b>Ежемесячно</b>
<b>Целевой диапазон</b>				<b>500–1000 мкг/л</b>
<b>Этапы коррекции</b> (каждые 3–6 месяцев)	<b>Повышение</b>			> 2500 мкг/л
	3.5–7 мг/кг/сутки До 28 мг/кг/сутки	5–10 мг/кг/сутки До 40 мг/кг/сутки		
	<b>Снижение</b>			
	3.5–7 мг/кг/сутки У пациентов, получающих дозы > 21 мг/кг/сутки — При достижении целевого уровня	5–10 мг/кг/сутки У пациентов, получающих дозы > 30 мг/кг/сутки		< 2500 мкг/л
<b>Максимальная доза</b>	<b>28 мг/кг/сутки</b>	<b>40 мг/кг/сутки</b>		
<b>Рассмотреть возможность прерывания терапии</b>				<b>&lt; 500 мкг/л</b>

### *Начальная доза*

Рекомендуемая начальная доза диспергируемых таблеток ЖАДЕБЕЛ® составляет 20 мг/кг массы тела.

Начальную суточную дозу 30 мг/кг можно рассматривать для пациентов, у которых требуется снижение повышенного уровня железа в организме и которые также получают более 14 мл/кг/месяц эритроцитарной массы (примерно > 4 единиц крови в месяц для взрослого пациента).

Начальную суточную дозу 10 мг/кг можно рассматривать для пациентов, у которых не требуется снижение повышенного уровня железа в организме и которые также получают менее 7 мл/кг/месяц эритроцитарной массы (примерно < 2 единиц крови в месяц для взрослого пациента). Необходимо

контролировать реакцию пациента и рассмотреть вопрос о повышении дозы, если достаточная эффективность не достигнута.

У пациентов, уже получающих эффективное лечение дефероксамином, следует рассматривать начальную дозу диспергируемых таблеток ЖАДЕБЕЛ<sup>®</sup>, которая составляет половину от дозы дефероксамина (например, пациент, который получает 40 мг/кг/сутки дефероксамина 5 дней в неделю, может быть переведен на начальную суточную дозу 20 мг/кг/сутки диспергируемых таблеток ЖАДЕБЕЛ<sup>®</sup>). Если полученная при этом суточная доза составляет менее 20 мг/кг массы тела, необходимо контролировать реакцию пациента и рассмотреть вопрос о повышении дозы, если достаточная эффективность не достигнута.

#### *Коррекция дозы*

Рекомендуется контролировать уровень ферритина в сыворотке крови ежемесячно и выполнять коррекцию дозы препарата ЖАДЕБЕЛ<sup>®</sup> при необходимости каждые 3–6 месяцев в зависимости от динамики уровня ферритина в сыворотке крови. Коррекция дозы может выполняться этапами по 5–10 мг/кг и должна подбираться в зависимости от индивидуальной реакции пациента и целей лечения (поддержание или снижение нагрузки железом). У пациентов, у которых не достигается адекватный контроль при применении доз 30 мг/кг (например, уровни ферритина в сыворотке крови постоянно выше 2500 мкг/л без наблюдаемой тенденции к снижению с течением времени), может быть рассмотрено применение доз до 40 мг/кг. Имеющиеся данные по долгосрочной эффективности и безопасности деферазирокса в дозах выше 30 мг/кг в настоящее время ограничены. Если при дозах до 30 мг/кг наблюдается весьма низкий контроль гемосидероза, дальнейшее повышение дозы (до максимальной дозы 40 мг/кг) может не привести к достижению требуемого контроля и следует рассмотреть альтернативные варианты терапии. Если удовлетворительный контроль не достигается при приеме доз выше 30 мг/кг, поддерживающая терапия подобными дозами осуществляться не должна и следует по возможности рассмотреть альтернативные варианты лечения. Применение доз выше 40 мг/кг не рекомендуется, так как опыт применения доз выше данного уровня ограничен.

У пациентов, получающих дозы более 30 мг/кг при достижении контроля (то есть уровни ферритина в сыворотке крови постоянно ниже 2500 мкг/л с тенденцией к снижению с течением времени), следует рассмотреть этапное снижение дозы по 5–10 мг/кг. У пациентов, достигших целевого уровня ферритина в сыворотке крови (обычно от 500 до 1000 мкг/л) следует рассмотреть постепенное снижение дозы по 5–10 мг/кг для поддержания уровня ферритина в сыворотке крови в целевом диапазоне. Если уровень ферритина в сыворотке крови постоянно ниже 500 мкг/л, следует рассмотреть вопрос о прерывании терапии.

#### *Синдромы талассемии, независимой от трансфузий*

Хелатную терапию следует начинать только при наличии признаков перегрузки железом (концентрация железа в печени [КЖП]  $\geq 5$  мг железа на

1 г сухой массы или постоянное повышение ферритина сыворотки > 800 мкг/л). Концентрация железа в печени является предпочтительным методом и должна по возможности использоваться для определения перегрузки железом. При хелатной терапии следует соблюдать осторожность для снижения риска избыточного хелатирования у пациентов. При переводе с таблеток, покрытых пленочной оболочкой, на диспергируемые таблетки, доза диспергируемых таблеток должна быть на 40 % выше дозы таблеток, покрытых пленочной оболочкой, и округлена до ближайшей целой таблетки.

Соответствующие дозы для обеих лекарственных форм приводятся в таблице 4.

Таблица 4. Рекомендованные дозы при синдромах талассемии без зависимости от трансфузий

	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой	Диспергируемые таблетки	Концентрация железа в печени (КЖП) *		Ферритин в сыворотке крови
<b>Начальная доза</b>	<b>7 мг/кг/сутки</b>	<b>10 мг/кг/сутки</b>	$\geq 5$ мг Fe/г сухой массы	или	$> 800$ мкг/л
<b>Мониторинг</b>					<b>Ежемесячно</b>
<b>Этапы коррекции</b> (каждые 3–6 месяцев)	<b>Повышение</b>		$\geq 7$ мг Fe/г сухой массы	или	$> 2000$ мкг/л
	3.5–7 мг/кг/сутки	5–10 мг/кг/сутки			
	<b>Снижение</b>		$< 7$ мг Fe/г сухой массы	или	$\leq 2000$ мкг/л
	3.5–7 мг/кг/сутки	5–10 мг/кг/сутки			
<b>Максимальная доза</b>	<b>14 мг/кг/сутки</b>	<b>20 мг/кг/сутки</b>			
	<b>7 мг/кг/сутки</b>	<b>10 мг/кг/сутки</b>			
	Для взрослых		Не оценивалось	и	$\leq 2000$ мкг/л
	Для детей				
<b>Прерывание</b>			$< 3$ мг Fe/г сухой массы	или	$< 300$ мкг/л
<b>Повторная терапия</b>			<b>Не рекомендуется</b>		

\*Концентрация железа в печени является предпочтительным методом определения перегрузки железом.

#### *Начальная доза*

Рекомендуемая начальная доза диспергируемых таблеток ЖАДЕБЕЛ® у пациентов с синдромами талассемии, независимыми от трансфузий, составляет 10 мг/кг массы тела.

#### *Коррекция дозы*

Рекомендуется выполнять мониторинг уровня ферритина в сыворотке крови ежемесячно для оценки реакции пациента на лечение. Через каждые 3–6 месяцев лечения следует рассматривать повышение дозы поэтапно на 5–10 мг/кг, если концентрация железа в печени у пациента составляет  $\geq 7$  мг

Fe/г сухой массы или уровня ферритина в сыворотке крови постоянно > 2000 мкг/л без наблюдающейся тенденции к снижению, а также при хорошей переносимости препарата у пациента. Применение доз выше 20 мг/кг не рекомендуется, так как опыт применения доз выше данного уровня у пациентов с синдромами талассемии, независимыми от трансфузий, отсутствует.

У пациентов, у которых концентрации железа в печени не оценивались и уровень ферритина в сыворотке крови  $\leq$  2000 мкг/л, дозы не должны превышать 10 мг/кг.

У пациентов, у которых доза повышается до уровня > 10 мг/кг, снижение дозы до 10 мг/кг и менее рекомендуется при достижении концентрации железа в печени < 7 мг Fe/г сухой массы или уровня ферритина в сыворотке крови  $\leq$  2000 мкг/л.

#### *Прекращение терапии*

После достижения удовлетворительного уровня железа в организме (концентрация железа в печени < 3 мг Fe/г сухой массы или уровень ферритина в сыворотке крови < 300 мкг/л) лечение должно быть прекращено. Данные по возобновлению терапии у пациентов с повторным накоплением железа после достижения удовлетворительных уровней железа в крови отсутствуют, поэтому повторное лечение не рекомендуется.

#### **Особые группы пациентов**

##### *Дети*

##### *Трансфузионная перегрузка железом*

Рекомендации по дозировке у детей в возрасте от 2 до 17 лет с трансфузионной перегрузкой железом аналогичны рекомендациям для взрослых пациентов. Рекомендуется выполнять мониторинг сывороточного ферритина ежемесячно для оценки реакции пациента на лечение и с целью снижения риска избыточного хелатирования. При расчете дозы следует учитывать изменение массы тела детей с течением времени.

У детей с трансфузионной перегрузкой железом в возрасте от 2 до 5 лет уровни воздействия ниже, чем у взрослых пациентов. Таким образом, в данной возрастной группе могут потребоваться более высокие дозы, чем необходимы у взрослых. Тем не менее начальная доза должна быть такой же, как и у взрослых пациентов, с последующей индивидуальной подборкой.

##### *Синдромы талассемии, независимые от трансфузий*

У детей с синдромами талассемии, независимой от трансфузий, доза не должна превышать 10 мг/кг. У данных пациентов следует более тщательно контролировать концентрацию железа в печени и ферритин сыворотки во избежание избыточного хелатообразования: помимо ежемесячного контроля ферритина сыворотки следует контролировать концентрацию железа в печени каждые три месяца при уровнях ферритина в сыворотке крови  $\leq$  800 мкг/л.

##### *Дети от рождения до 23 месяцев*

Безопасность и эффективность деферазирокса у детей от рождения до 23 месяцев не установлена. Данные отсутствуют.

#### *Пациенты пожилого возраста (в возрасте $\geq 65$ лет)*

Рекомендации по дозировке у пожилых пациентов аналогичны представленным выше. У пациентов пожилого возраста отмечалась более высокая частота нежелательных реакций в сравнении с более молодыми пациентами (в частности, диарея), и за ними следует тщательно наблюдать для выявления нежелательных реакций, при которых может потребоваться коррекция дозы.

#### *Пациенты с печеночной недостаточностью*

Применение деферазирокса не рекомендуется у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по Чайлд-Пью). У пациентов со среднетяжелой печеночной недостаточностью (класс В по Чайлд-Пью) доза должна быть значительно снижена с последующим прогрессивным повышением до предела в 50 %. Препарат ЖАДЕБЕЛ® у данных пациентов должен применяться с осторожностью. Функцию печени у всех пациентов следует контролировать до начала лечения, каждые 2 недели в течение первого месяца и затем ежемесячно.

#### *Пациенты с почечной недостаточностью*

Деферазирокс не изучался у пациентов с почечной недостаточностью и противопоказан у пациентов с установленным значением клиренса креатинина  $< 60$  мл/мин.

#### ***Метод и путь введения***

Для приема внутрь.

Диспергируемые таблетки ЖАДЕБЕЛ® следует принимать один раз в сутки на голодный желудок не менее чем за 30 минут до еды, желательно в одно и то же время ежедневно.

Диспергируемые таблетки растворяются при помешивании в стакане воды или апельсинового, или яблочного сока (от 100 до 200 мл) до получения однородной суспензии. После проглатывания суспензии остаток можно ресуспендировать в небольшом объеме воды или сока и проглотить. Запрещается разжевывать или проглатывать таблетки целиком.

#### ***Меры, которые необходимо принять в случае передозировки***

Сообщалось о случаях передозировки (2-3-кратное превышение предписанной дозы в течение нескольких недель). В одном случае это привело к субклиническому гепатиту, который разрешился после прекращения приема препарата. Однократные дозы 80 мг/кг диспергируемой таблетированной формы деферазирокса у пациентов с талассемией, перегруженных железом, вызывали легкую тошноту и диарею. Острые признаки передозировки могут включать тошноту, рвоту, головную боль и диарею. Передозировка может лечиться путем индукции эметизиса или промывания желудка, а также симптоматическим лечением.

Специфического антидота для деферазирокса нет. Лечение передозировки может проходить в установленном порядке, а также с применением средств симптоматической терапии.

**Рекомендации по обращению за консультацией к медицинскому работнику для разъяснения способа применения лекарственного препарата**

Перед началом приема препарата проконсультируйтесь с врачом.

**Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае**

*Очень часто*

- повышение уровня креатинина в крови

*Часто*

- головная боль
- диарея, запор, рвота, тошнота, боль в животе, вздутие живота, диспепсия
- повышение уровня трансаминаз
- сыпь, зуд
- протеинурия

*Нечасто*

- беспокойство, нарушение сна
- головокружение
- катаракта, макулопатия
- глухота
- боли в гортани
- желудочно-кишечные кровотечения, язва желудка (включая множественные язвы), язва двенадцатиперстной кишки, гастрит
- гепатит, желчнокаменная болезнь
- нарушение пигментации
- нарушение со стороны почечных канальцев (приобретенный синдром Фанкони), глюкозурия
- повышение температуры тела, отек, усталость

*Редко*

- неврит зрительного нерва
- эзофагит
- лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS)

*Неизвестно*

- панцитопения<sup>1</sup>, тромбоцитопения<sup>1</sup>, ухудшение анемии<sup>1</sup>, нейтропения<sup>1</sup>
- реакции гиперчувствительности (включая анафилактические реакции и сосудистый отек)<sup>1</sup>
- метаболический ацидоз<sup>1</sup>
- перфорация желудочно-кишечного тракта<sup>1</sup>, острый панкреатит<sup>1</sup>
- печеночная недостаточность<sup>1</sup>
- синдром Стивенса-Джонсона<sup>1</sup>, васкулит при гиперчувствительности<sup>1</sup>, крапивница<sup>1</sup>, полиморфная эритема<sup>1</sup>, алопеция<sup>1</sup>, токсический эпидермальный некролиз (ТЭН)<sup>1</sup>

- острая почечная недостаточность<sup>1</sup>, тубулоинтерстициальный нефрит<sup>1</sup>, мочекаменная болезнь<sup>1</sup>, некроз почечных канальцев<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Нежелательные реакции, отмеченные при применении, были выявлены в спонтанных сообщениях, для которых не всегда возможно достоверно установить частоту или причинную взаимосвязь с воздействием лекарственного препарата.*

**При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан**  
<http://www.ndda.kz>

#### **Дополнительные сведения**

##### ***Состав лекарственного препарата***

Одна таблетка содержит

*активное вещество* – деферазирокс 250 мг или 500 мг

*вспомогательные вещества*: лактозы моногидрат, лактоза спрей сухой (FlowLac 100), целлюлоза микрокристаллическая РН 102, кросповидон СL, повидон К30, натрия лаурилсульфат, кремния диоксид коллоидный безводный 200, магния стеарат.

#### **Описание внешнего вида, запаха, вкуса**

Таблетки круглой формы от белого до почти белого цвета, с плоской поверхностью и с фаской.

#### **Форма выпуска и упаковка**

По 10 (для дозировки 250 мг) или 5 (для дозировки 500 мг) таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки прозрачной ПВХ/ПЭ/ПВДХ и фольги алюминиевой печатной.

По 3 (для дозировки 250 мг) или 6 (для дозировки 500 мг) контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в картонную пачку с голограммой фирмы – производителя.

#### **Срок хранения**

2 года

Не применять по истечении срока годности!

#### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25 °С в сухом месте.

Хранить в недоступном для детей месте!



### **Условия отпуска из аптек**

По рецепту

### **Сведения о производителе**

АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика»

Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Шевченко, 162 Е

Номер телефона: (+7 727) 399-50-50

Номер факса: (+7 727) 399-60-60

Адрес электронной почты: [nobel@nobel.kz](mailto:nobel@nobel.kz)

### **Держатель регистрационного удостоверения**

АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика»

Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Шевченко, 162 Е

Номер телефона: (+7 727) 399-50-50

Номер факса: (+7 727) 399-60-60

Адрес электронной почты: [nobel@nobel.kz](mailto:nobel@nobel.kz)

### **Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства**

АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика»

Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Шевченко, 162 Е

Номер телефона: (+7 727) 399-50-50

Номер факса: (+7 727) 399-60-60

Адрес электронной почты: [nobel@nobel.kz](mailto:nobel@nobel.kz)