

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
РГУ «Комитет медицинского и
фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
01.11.2023г.
№ N068747

**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[®] 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
Перед началом лечения	Дважды (2х)	и	Однократно (1х)
Противопоказано			< 60 мл/мин
Мониторинг — В первый месяц после начала терапии и изменения дозы (включая изменение лекарственной формы) — В последующем	Еженедельно Ежемесячно	и и	Еженедельно Ежемесячно
Снижение суточной дозы на 10 мг/кг/сутки (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)
После снижения дозы, прерывание терапии при			
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

Анализ	Частота
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, желательнее 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 язвотропным 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
Начальная доза	14 мг/кг/сутки	20 мг/кг/сутки	После 20 единиц (около 100 мл/кг) эр. массы или	> 1000 мкг/л
Альтернативные начальные дозы	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		
Мониторинг				Ежемесячно
Целевой диапазон				500–1000 мкг/л
Этапы коррекции (каждые 3–6 месяцев)	Повышение			> 2500 мкг/л
	3.5–7 мг/кг/сутки До 28 мг/кг/сутки	5–10 мг/кг/сутки До 40 мг/кг/сутки		
	Снижение			
	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
Максимальная доза	28 мг/кг/сутки	40 мг/кг/сутки		
Рассмотреть возможность прерывания терапии				< 500 мкг/л

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[®], 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[®]). 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[®] 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] ≥ 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
Начальная доза	7 мг/кг/сутки	10 мг/кг/сутки	≥ 5 мг Fe/г сухой массы	или	> 800 мкг/л
Мониторинг					Ежемесячно
Этапы коррекции (каждые 3–6 месяцев)	Повышение		≥ 7 мг Fe/г сухой массы	или	> 2000 мкг/л
	3.5–7 мг/кг/сутки	5–10 мг/кг/сутки			
	Снижение		< 7 мг Fe/г сухой массы	или	≤ 2000 мкг/л
	3.5–7 мг/кг/сутки	5–10 мг/кг/сутки			
Максимальная доза	14 мг/кг/сутки	20 мг/кг/сутки			
	7 мг/кг/сутки	10 мг/кг/сутки			
	Для взрослых		Не оценивалось	и	≤ 2000 мкг/л
	Для детей				
Прерывание			< 3 мг Fe/г сухой массы	или	< 300 мкг/л
Повторная терапия			Не рекомендуется		

*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 ≥ 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 ≥ 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

- панцитопения¹, тромбоцитопения¹, ухудшение анемии¹, нейтропения¹
- реакции гиперчувствительности (включая анафилактические реакции и сосудистый отек)¹
- метаболический ацидоз¹
- перфорация желудочно-кишечного тракта¹, острый панкреатит¹
- печеночная недостаточность¹
- синдром Стивенса-Джонсона¹, васкулит при гиперчувствительности¹, крапивница¹, полиморфная эритема¹, алопеция¹, токсический эпидермальный некролиз (ТЭН)¹

- острая почечная недостаточность¹, тубулоинтерстициальный нефрит¹, мочекаменная болезнь¹, некроз почечных канальцев¹

¹ *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

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

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