

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя
РГУ «Комитет контроля качества и
безопасности товаров и услуг
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от 23.07.2024г.
№ N077333

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства (Листок-вкладыш)

- ▼ Лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу, который способствует быстрому выявлению новых сведений о безопасности. Это позволит в короткий срок выявить новую информацию о безопасности. Обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях.

Торговое наименование

ЖАДЕБЕЛ®

Международное непатентованное название

Деферазирокс

Лекарственная форма, дозировка

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 90 мг, 180 мг, 360 мг

Фармакотерапевтическая группа

Прочие препараты. Другие терапевтические препараты все. Железосвязывающие препараты. Деферазирокс.

Код АТХ V03AC03

Показания к применению

- лечение хронического перенасыщения железом вследствие трансфузий крови (≥ 7 мл/кг/месяц эритроцитной массы) у пациентов с бета-талассемией
- лечение хронического перенасыщения железом вследствие трансфузий крови, когда терапия дефероксамином противопоказана или недостаточна в следующих группах пациентов:
 - пациентам с бета-талассемией в сочетании с перегрузкой железом вследствие нечастых трансфузий крови (< 7 мл/кг/мес эритроцитной массы);
 - пациентам с другими формами анемии.

- лечение хронического перенасыщения железом, требующей хелатной терапии, когда терапия дефероксамином противопоказана или недостаточна пациентам с нетрансфузионно-зависимыми синдромами талассемии.

Перечень сведений, необходимых до начала применения

Противопоказания

- повышенная чувствительность к активному веществу или любому из вспомогательному веществу препарата
- комбинация с другими железохелатными препаратами, поскольку безопасность таких комбинаций не установлена
- пациенты с клиренсом креатинина <60 мл/мин
- детский и подростковый возраст до 18 лет

Необходимые меры предосторожности при применении

Почечная недостаточность

ЖАДЕБЕЛ® изучался только у пациентов с исходным уровнем креатинина сыворотки крови в пределах границ возрастной нормы.

Отмечено увеличение содержания креатинина в сыворотке крови $>33\%$ и иногда выше верхнего предела нормального диапазона. Они зависели от дозы. Около двух третей пациентов с повышением уровня креатинина в сыворотке крови ниже 33% вернулись в норму без корректировки дозы. У оставшейся трети пациентов повышение сывороточного креатинина не всегда корректировалось снижением или прерыванием дозы. В некоторых случаях наблюдается только стабилизация значений креатинина сыворотки крови после снижения дозы. Случаи острой почечной недостаточности были зарегистрированы после применения деферазирокса. В некоторых случаях ухудшение функции почек приводило к почечной недостаточности, требующей временного или постоянного диализа.

Причины повышения уровня креатинина в сыворотке крови не выяснены. Поэтому особое внимание следует уделять мониторингу креатинина в сыворотке крови у пациентов, которые одновременно принимают лекарства, снижающие функцию почек, и у пациентов, получающих высокие дозы деферазирокса и/или низкие показатели трансфузии (<7 мл/кг/месяц эритроцитной массы или <2 единиц/месяц для взрослых). Не наблюдалось увеличения нежелательных явлений со стороны почек после повышения дозы диспергируемых таблеток деферазирокса до доз выше 30 мг/кг, нельзя исключить повышенный риск развития нежелательных явлений со стороны почек при приеме таблеток, покрытых пленочной оболочкой выше 21 мг/кг.

Перед началом терапии рекомендуется проверить уровень креатинина в сыворотке крови два раза. **Сывороточный креатинин, клиренс креатинина** (оцениваемый по формуле Кокрофта-Голта или MDRD у взрослых) и/или уровни **цистатина С** в плазме крови следует **контролировать до начала терапии, еженедельно в течение первого месяца после начала или модификации терапии деферазироксом**

(включая смену препарата), а затем ежемесячно. Пациенты с ранее существовавшими заболеваниями почек и пациенты, которые получают лекарственные препараты, которые снижают функцию почек, могут подвергаться большему риску осложнений. Следует соблюдать осторожность, чтобы поддерживать адекватную гидратацию у пациентов с диареей или рвотой.

При применении препарата ЖАДЕБЕЛ® следует ежемесячно контролировать уровень протеинурии. В некоторых случаях следует также регулярно контролировать канальцевую функцию почек (такие показатели, как глюкозурия у пациентов без сахарного диабета, низкое содержание калия, фосфатов, магния или солей мочевой кислоты, а также фосфатурия, аминоацидурия). При выявлении отклонений указанных показателей канальцевой функции почек от нормальных значений следует уменьшить дозу или временно отменить препарат ЖАДЕБЕЛ®.

При развитии диареи и/или рвоты на фоне терапии препаратом ЖАДЕБЕЛ® следует обеспечить адекватную гидратацию пациентов.

При применении появлялись сообщения о случаях метаболического ацидоза, возникающих во время лечения деферазироксом. У большинства таких пациентов имело место нарушение функции почек, ренальная тубулопатия (синдром Фанкони) или диарея или патологические состояния, при которых известным осложнением является нарушение кислотно-основного равновесия. Следует отслеживать кислотно-основной баланс в соответствии с клиническими показаниями для данных популяций. У пациентов, у которых возникает метаболический ацидоз, следует рассматривать приостановку лечения препаратом ЖАДЕБЕЛ®.

У пациентов, принимающих препарат ЖАДЕБЕЛ®, отмечались случаи тяжелых форм почечной тубулопатии (такие как синдром Фанкони) и почечная недостаточность, связанные с изменениями сознания в контексте гипераммонемической энцефалопатии. Рекомендуются учитывать гипераммонемическую энцефалопатию и уровни аммиака, измеряемые у пациентов, у которых развиваются необъяснимые изменения психического статуса, при лечении препаратом ЖАДЕБЕЛ®.

Таблица 3 Корректировка дозы и прерывание лечения при мониторинге функции почек

	Уровень креатинина в сыворотке крови		Клиренс креатинина
Перед началом терапии	Двукратно (2x)	и	Однократно (1x)
Противопоказано			<60 мл / мин
Мониторинг			
- Первый месяц после начала терапии или изменения дозы (включая	Еженедельно	и	Еженедельно

смену рецептуры)			
- Впоследствии	Ежемесячно	и	Ежемесячно
Снижение суточной дозы на 7 мг/кг/сут (лекарственная форма и рецептура таблетки, покрытой пленочной оболочкой), <i>если при двух последовательных визитов наблюдаются следующие параметры почек, которые не могут быть отнесены к другим причинам</i>			
	>33% выше среднего уровня до лечения	и	Снижение <НПН* (<90 мл/мин)
После снижения дозировки прервать лечение, если			
	Остается >33% выше среднего уровня до лечения	и/или	Снижение <НПН* (<90 мл/мин)

*НПН: нижний предел нормального диапазона

*ВПН: верхний предел нормального диапазона

Лечение может быть возобновлено в зависимости от индивидуальных клинических обстоятельств.

Снижение дозировки или прерывание также может быть рассмотрено, если имеются отклонения в уровне маркеров почечной функции трубки и/или в соответствии с клиническими показаниями:

- Протеинурия (тест должен проводиться до начала терапии и затем ежемесячно).
- Глюкозурия при отсутствии диабета и низком уровне сывороточного калия, фосфата, магния или уратов в сыворотке, фосфатурия, аминокислотурия (при необходимости контролировать).

Почечная тубулопатия отмечается у пациентов с бета-талассемией, получавших лечение деферазироксом.

Пациенты должны быть направлены к нефрологу, и могут быть рассмотрены дальнейшие специализированные исследования (например, биопсия почек), если, несмотря на снижение дозы и прерывание приема препарата, возникают следующие явления:

- уровень креатинина в сыворотке крови остается значительно повышенным
- стойкие отклонения других показателей функции почек (например, протеинурия, синдром Фанкони).

Функция печени

У пациентов, получавших деферазирокс, наблюдалось повышение показателей функциональных печёночных проб. Отмечались случаи печеночной недостаточности, некоторые из них были с летальным исходом. Тяжелые формы, связанные с изменениями сознания в контексте

гипераммонемической энцефалопатии, могут встречаться у пациентов, получающих лечение деферазироксом. Рекомендуется учитывать гипераммонемическую энцефалопатию и измерять уровень аммиака у пациентов, у которых развиваются необъяснимые изменения психического статуса во время лечения деферазироксом. Следует позаботиться о поддержании достаточного уровня гидратации у пациентов, которых отмечается обезвоживание (например, диарея или рвота). Большинство сообщений о нарушении функции печени относилось к пациентам с серьезными заболеваниями, включая имеющийся цирроз печени. Тем не менее роль деферазирока как способствующего или провоцирующего фактора не может быть исключена.

Рекомендуется оценивать уровень сывороточной трансаминазы, билирубина и щелочной фосфатазы перед началом лечения, каждые 2 недели в течение первого месяца и затем ежемесячно. Если наблюдается устойчивое и прогрессирующее повышение уровней трансаминаз, которое не может быть связано с другими причинами, терапия препаратом ЖАДЕБЕЛ® должна быть прервана. После выяснения причин отклонения функциональных печеночных проб или после нормализации уровней может быть рассмотрено осторожное возобновление терапии в более низкой дозе с последующим постепенным увеличением дозировки.

Не рекомендуется применение препарат ЖАДЕБЕЛ® пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью (Класс С по Чайлд-пью).

Таблица 4 Краткие рекомендации по мониторингу безопасности

Испытание	Периодичность
Уровень креатинина в сыворотке крови	В двух параллельных испытаниях до начала терапии. Еженедельно в течение первого месяца терапии или после изменения дозы (включая смену рецептуры). Ежемесячно впоследствии.
Клиренс креатинина и / или цистатин С плазмы крови	До начала терапии. Еженедельно в течение первого месяца терапии или после изменения дозы (включая смену рецептуры). Ежемесячно впоследствии.
Протеинурия	До начала терапии. Ежемесячно впоследствии.
Другие маркеры функции почечных канальцев (такие как глюкозурия у лиц, не страдающих диабетом, и низкий уровень калия, фосфата, магния или уратов в сыворотке,	По мере необходимости.

фосфатурия, аминоацидурия)	
Уровень трансамина, билирубина, фосфатазы щелочной	До начала терапии. Каждые 2 недели в течение первого месяца терапии. Ежемесячно впоследствии.
Исследование слуха и органов зрения	До начала терапии. Ежегодно впоследствии.
Масса тела, рост и половое развитие	До начала терапии.

У пациентов с короткой продолжительностью жизни (например, миелодиспластические синдромы с высоким риском), особенно когда сопутствующие заболевания могут повышать риск нежелательных явлений, польза препарата может быть ограничена, и риск может превышать пользу. Следовательно, применение препарата ЖАДЕБЕЛ® не рекомендовано у таких пациентов.

Пациентам пожилого возраста следует проявлять осторожность в связи с высокой частотой нежелательных реакций (в частности, диареи).

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Сообщается о язвах желудочно-кишечного тракта и кровотечениях в верхней части кишечника у пациентов, получающих деферазирокс. У некоторых пациентов наблюдались множественные язвы. Имеются сообщения о язвах, осложненных перфорацией пищеварительного тракта. Кроме того, были сообщения о смертельных желудочно-кишечных кровотечениях, особенно у пожилых пациентов, которые имели гематологические злокачественные новообразования и/или низкое количество тромбоцитов. Врачи и пациенты должны сохранять бдительность в отношении признаков и симптомов язвы желудочно-кишечного тракта и кровотечения во время терапии препаратом ЖАДЕБЕЛ® и незамедлительно начинать дополнительное обследование и лечение, если есть подозрение на серьезную нежелательную реакцию желудочно-кишечного тракта. Следует проявлять осторожность при приеме деферазирокса в сочетании с веществами, которые являются известными язвенногенными препаратами, такие как НПВП (нестероидные противовоспалительные препараты), кортикостероиды или оральные бисфосфонаты, у пациентов, принимающих антикоагулянты, и у пациентов с количеством тромбоцитов менее $50\ 000/\text{мм}^3$ ($50 \times 10^9/\text{л}$).

Кожные заболевания

Во время приема препарата ЖАДЕБЕЛ® возможно появление кожной сыпи. Сыпь в большинстве случаев проходит спонтанно. Если может потребоваться прерывание лечения, то лечение может быть возобновлено после устранения сыпи, в меньшей дозе с последующим постепенным увеличением дозы. В тяжелых случаях возможно возобновление терапии в комбинации с применением оральных стероидов в течение короткого периода времени. Поступали сообщения о тяжелых кожных нежелательных реакциях (ТКНЯ), включая синдром Стивенса-Джонсона (СДС), токсический эпидермальный некролиз (ТЭН) и лекарственной сыпи с эозинофилией и системными проявлениями (ЛСЭСП), которые могут представлять угрозу жизни или приводить к смерти. Если есть подозрение на наличие ТКНЯ, прием препарата ЖАДЕБЕЛ® должен быть немедленно прекращен без возобновления терапии. Во время назначения препарата пациентам следует сообщать о признаках и симптомах тяжелых кожных реакций, а также внимательно следить за ними.

Реакция гиперчувствительности

Случаи тяжелых реакций гиперчувствительности (таких как анафилактические реакции и ангионевротический отек) отмечались у пациентов, получавших деферазирокс, причем в большинстве случаев реакция начиналась в течение первого месяца лечения. При развитии реакций гиперчувствительности тяжелой степени лечение препаратом следует отменить и провести соответствующие лечебные мероприятия.

Пациентам, у которых возникла реакция гиперчувствительности, не следует повторно возобновлять терапию деферазироксом, из-за риска развития анафилактического шока.

Зрительные и слуховые нарушения

Сообщалось о нарушениях слуха (снижение слуха) и зрения (помутнение хрусталика). Перед началом лечения и через регулярные промежутки времени (каждые 12 месяцев) рекомендуется проводить слуховое и офтальмологическое обследование (включая исследование глазного дна). В случае развития нарушений слуха или зрения следует рассмотреть вопрос о снижении дозы или прерывании лечения препаратом.

Гематологические нарушения

Получены сообщения о лейкопении, тромбоцитопении или цитопении и о тяжелой анемии у пациентов, получавших лечение деферазироксом. Большинство из этих пациентов имели ранее существовавшие гематологические заболевания, которые часто связаны с недостаточностью костного мозга. Пациентам, у которых развилась необъяснимая цитопения, следует рассмотреть возможность прерывания лечения.

Другие факторы, которые необходимо учитывать

Для оценки реакции пациента на терапию рекомендован ежемесячный мониторинг сывороточного ферритина. Если сывороточный ферритин постоянно снижается ниже 500 мкг/л (при трансфузионной перегрузки железом) или ниже 300 мкг/л (при нетрансфузионно-зависимых синдромах талассемии), следует рассмотреть возможность прерывания лечения.

Результаты тестов на креатинин, ферритин и трансаминазы в сыворотке крови должны регистрироваться и регулярно оцениваться на предмет выявления тенденций.

Сердечная дисфункция является известным осложнением тяжелой перегрузки железом. Следует регулярно оценивать функцию сердца у пациентов с тяжелой перегрузкой железом во время длительного лечения препаратом ЖАДЕБЕЛ®.

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Взаимодействие с пищей

Максимальная концентрация в плазме крови таблеток деферазирокса, покрытых пленочной оболочкой, был увеличен (на 29%) при приеме пищи с высоким содержанием жира. Таблетки ЖАДЕБЕЛ®, покрытые пленочной оболочкой можно принимать либо натощак, либо с легким приемом пищи, предпочтительно в одно и то же время каждый день.

Лекарственные средства, способные понижать системную экспозицию деферазирокса

Метаболизм деферазирокса зависит от ферментов уридиндифосфатглюкурозилтрансферазы (УГТ). Одновременное применение деферазирокса с мощными индукторами УГТ (например, рифампицином, карбамазепином, фенитоином, фенобарбиталом, ритонавиром) может привести к снижению эффективности деферазирокса. Таким образом, необходимо контролировать ферритин в сыворотке крови пациента во время и после комбинации, и, при необходимости, корректировать дозу деферазирокса.

Холестирамин значительно уменьшает экспозицию деферазирокса в механистическом исследовании для определения степени энтерогепатической рециркуляции.

Взаимодействие с мидазоламом и другими лекарственными средствами, метаболизирующимися с участием изофермента CYP3A4

Одновременное введение диспергируемых таблеток деферазирокса и субстрата изофермента CYP3A4 приводило к снижению экспозиции мидазолама. В клинической практике этот эффект может быть более выраженным. Поэтому, в связи с возможным снижением эффективности, следует проявлять осторожность, когда деферазирокс комбинируется с веществами, метаболизирующимися через CYP3A4 (например, циклоспорин, симвастатин, гормональные контрацептивы, бепридил и эрготамин).

Взаимодействие с репаглинидом и другими лекарственными средствами, метаболизирующимися с участием изофермента CYP2C8

Одновременное применение деферазирокса в качестве умеренного ингибитора CYP2C8 с репаглинидом, субстратом CYP2C8, увеличивало площадь под кривой "концентрация-время" репаглинида и максимальную концентрацию в плазме крови. Поскольку взаимодействие не было установлено при дозах более 0.5 мг для репаглинидов, следует избегать

одновременного использования деферазирокса с репаглинидом. Если комбинация является необходимой, следует провести тщательный клинический мониторинг и мониторинг уровня глюкозы в крови. Взаимодействие между деферазироксом и другим субстратом изофермента CYP2C8, такими как паклитаксел, не может быть исключено.

Взаимодействие с теофиллином и другими лекарственными средствами, метаболизирующимися с участием изофермента CYP1A2

Одновременное введение деферазирокса с субстратом изофермента CYP1A2 и с субстратом изофермента CYP1A2 теофиллина приводило к увеличению площади под кривой "концентрация-время" теофиллина. При однократном применении концентрация теофиллина в плазме крови не менялась, однако, при длительном применении возможно увеличение данного показателя. Поэтому одновременное применение деферазирокса с теофиллином не рекомендуется. При одновременном применении деферазирокса и теофиллина следует рассмотреть возможность мониторинга концентрации теофиллина и снижения дозы теофиллина. Взаимодействие между деферазироксом и с другими субстратами изофермента CYP1A2 не может быть исключено. Для веществ, которые преимущественно метаболизируются CYP1A2 и имеют узкий терапевтический диапазон (например, клозапин, тизанидин), применяются те же рекомендации, что и для теофиллина.

Другие взаимодействия

Специальных исследований по одновременному применению деферазирокса с алюминийсодержащими антацидными препаратами не проводилось. Хотя деферазирокс обладает более низким сродством к алюминию, чем к железу, препарат ЖАДЕБЕЛ® не следует применять одновременно с алюминийсодержащими антацидными препаратами.

Одновременное применение деферазирокса лекарственными средствами, обладающими ulcerогенным действием нестероидными противовоспалительными препаратами (включая ацетилсалициловую кислоту в высоких дозах), глюкокортикостероидами, бисфосфонатами может увеличить риск токсичности желудка. Одновременное применение деферазирокса с антикоагулянтами также может повысить риск кровотечения в желудочно-кишечном тракте. При сочетании деферазирокса с этими веществами необходим тщательный клинический мониторинг.

Эффективность и безопасность применения препарата ЖАДЕБЕЛ® с другими хелаторами железа не изучались, в связи с чем препарат ЖАДЕБЕЛ® не следует применять с другими хелаторами железа.

Одновременное введение деферазирокса и бусульфана привело к увеличению экспозиции бусульфана (AUC), но механизм взаимодействия остается неясным. При возможности, необходимо провести оценку фармакокинетики (AUC, клиренс) тестовой дозы бусульфана для обеспечения возможности корректировки дозы.

Специальные предупреждения

Применение в педиатрии

Прием препарата ЖАДЕБЕЛ® противопоказан детям и подросткам в возрасте до 18 лет.

Во время беременности или лактации

Клинические данные по воздействию деферазирокса на течение беременности отсутствуют. Потенциальный риск для людей неизвестен.

В качестве меры предосторожности, рекомендуется не использовать ЖАДЕБЕЛ® во время беременности, если в этом нет явной необходимости. ЖАДЕБЕЛ® может снизить эффективность гормональных контрацептивов. Женщинам детородного потенциала рекомендуется использовать дополнительные или альтернативные негормональные методы контрацепции при использовании ЖАДЕБЕЛ®.

Неизвестно, выделяется ли деферазирокс в молоко матери. Грудное вскармливание во время приема препарата ЖАДЕБЕЛ® не рекомендуется.

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

Специальных клинических исследований влияния препарата на способность управлять автомобилем и механизмами не проводились. Однако при управлении автомобилем и работе с механизмами следует принимать во внимание возможность развития головокружения и сонливости, что требует соблюдения осторожности.

Рекомендации по применению

Режим дозирования

Лечение препаратом ЖАДЕБЕЛ® должен начинать и проводить врач, имеющий опыт лечения хронической перегрузки железом.

Перенасыщение железом вследствие трансфузий крови

Рекомендуется начинать лечение после переливания около 20 единиц (около 100 мл/кг) эритроцитной массы или при наличии данных клинического мониторинга о наличии хронической перегрузки железом (например, при концентрации ферритина сыворотке крови >1000 мкг/л). Дозы (в мг/кг) должны быть рассчитаны и округлены до ближайшей дозы в целых таблетках.

Целью хелаторной терапии является выведение количества железа, введенного при трансфузии, и, при необходимости, в снижении существующей высокой концентрации железа в организме.

Таблетки ЖАДЕБЕЛ®, покрытые пленочной оболочкой демонстрируют более высокую биодоступность по сравнению с составом диспергируемых таблеток деферазирокс. В случае перехода от диспергируемых таблеток к таблеткам, покрытых пленочной оболочкой, доза таблеток, покрытых пленочной оболочкой должна быть на 30% ниже дозы диспергируемых таблеток, округленной до ближайшей дозы целой таблетки, покрытой пленочной оболочкой.

Соответствующие дозы обеих лекарственных форм приведены в таблице 1.

Таблица 1 Рекомендуемые дозы для трансфузионной перегрузки железом

	Таблетки /гранулы, покрытые пленочной оболочкой	Диспергируемые таблетки	Переливания	Уровень ферритина в сыворотке крови
Начальная доза	14 мг/кг/сут	20 мг/кг/сут	После 20 или 100 единиц (около 100 мл/кг) эритроцитной массы	>1000 мкг/л
Альтернативные начальные дозы	21 мг/кг/сут	30 мг/кг/сут	>14 мл/кг/месяц эритроцитной массы (прибл. >4 единиц/месяц для взрослых)	
	7 мг/кг/сут	10 мг/кг/сут	>7 мл/кг/месяц эритроцитной массы (прибл. <2 единиц в месяц для взрослых)	
Для пациентов, на которых дефероксамин оказывает хорошее действие	Одна треть дозы дефероксамин	Половина дозы дефероксамин		
Мониторинг				Ежемесячно
Целевой диапазон				500-1000 мкг/л
Регулировка чувствительности (каждые 3-6 месяцев)	Увеличение			
	3.5 - 7 мг/кг/сут до 28	5-10 мг/кг/сут До 40 мг/кг/сут		>2500 мкг/л

	мг/кг/сут			
	Уменьшение			
	3.5 - 7 мг/кг/сут	5-10 мг/кг/сут		<2500 мкг/л
	У пациентов, получавших дозы >21 мг/кг/сут	У пациентов, получавших дозы >30 мг/кг/сут		
	- Когда цель достигнута			500-1000 мкг/л
Максимальная доза	28 мг/кг/сут	40 мг/кг/сут		
Рекомендуется прекращение приема препарата				<500 мкг / л

Начальная доза

Рекомендуемая начальная суточная доза препарата ЖАДЕБЕЛ[®], покрытых пленочной оболочкой составляет 14 мг/кг массы тела.

Начальная суточная доза 21 мг/кг может быть рассмотрена, с целью уменьшения содержания железа в организме, для пациентов получающих трансфузии эритроцитарной массы в объеме более 14 мл/кг/месяц (приблизительно более 4-х единиц крови в месяц для взрослых).

Для пациентов, получающих менее 7 мл/кг/месяц эритроцитарной массы (приблизительно менее 2-х единиц крови в месяц для взрослых), с целью поддержания нормального содержания железа в организме может быть рассмотрено применение начальной суточной дозы 7 мг/кг. Необходимо отслеживать ответ пациента, и следует рассматривать увеличение дозы, если не достигается достаточная эффективность.

Для пациентов с хорошим клиническим эффектом на фоне лечения дефероксамином, начальная доза препарата ЖАДЕБЕЛ[®], таблетки,

покрытые пленочной оболочкой должна составлять одну треть от дозы дефероксамина (например, пациент, принимающий 40 мг/кг/сутки дефероксамина в течение 5 дней в неделю (или эквивалентно), может быть переведен на начальную суточную дозу таблеток Деферазирокс 14 мг/кг/сутки, покрытых пленочной оболочкой). Если это приводит к суточной дозе менее 14 мг/кг массы тела, необходимо контролировать ответ пациента на лечение, и рассматривать возможность увеличения дозы, в случае недостаточной эффективности.

Регулировка дозы

Рекомендуется ежемесячно контролировать содержание ферритина в сыворотке крови и при необходимости корректировать дозу препарата ЖАДЕБЕЛ® каждые 3-6 месяцев в зависимости от динамики содержания ферритина в сыворотке крови. Корректировка дозы должна выполняться поэтапно от 3,5 до 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 (например, уровень ферритина в сыворотке крови постоянно превышает 2500 мкг/л и не демонстрирует тенденцию к снижению с течением времени), может быть рассмотрено увеличение дозы до 28 мг/кг. Доступность данных по долгосрочной эффективности и безопасности диспергируемых таблеток в дозах выше 30 мг/кг, в настоящее время ограничена. Если при дозах до 21 мг/кг достигается только очень плохой контроль гемосидероза, дальнейшее увеличение дозы (максимум до 28 мг/кг) может не обеспечить удовлетворительного эффекта, и могут быть рассмотрены альтернативные варианты лечения. Если при дозах выше 21 мг/кг не достигается удовлетворительный эффект, лечение в таких дозах не должно поддерживаться, и по мере возможности следует рассматривать альтернативные варианты лечения. Дозировки выше 28 мг/кг не рекомендуются, поскольку опыт применения доз выше этого уровня ограничен.

У пациентов, получающих дозы более 21 мг/кг, следует рассмотреть возможность пошагового снижения дозы от 3,5 до 7 мг/кг при достижении эффекта (например, уровни ферритина в сыворотке крови постоянно ниже 2500 мкг/л и имеют тенденцию к снижению с течением времени). У пациентов, уровень ферритина в сыворотке крови которых достиг целевого значения (обычно от 500 до 1000 мкг/л), для поддержания уровня ферритина в пределах целевого диапазона следует рассмотреть возможность пошагового снижения дозы от 3,5 до 7 мг/кг. Если содержание ферритина в сыворотке крови постоянно опускается ниже 500 мкг/л, следует рассмотреть вопрос о прекращении лечения препаратом ЖАДЕБЕЛ®.

Нетрансфузионная перегрузка железом у пациентов с талассемией

Хелатотерапию препаратом ЖАДЕБЕЛ® следует начинать только при наличии признаков перегрузки железа (концентрация железа в ткани печени СЖП ≥ 5 мг Fe/г сухого вещества или уровне сывороточного ферритина >800 мкг/л). Концентрация железа в ткани печени СЖП является предпочтительным методом определения перегрузки железа и должна использоваться там, где это возможно. Во время хелаторной терапии следует проявлять осторожность, чтобы свести к минимуму риска избыточной хелации.

Таблетки ЖАДЕБЕЛ®, покрытые пленочной оболочкой демонстрируют более высокую биодоступность по сравнению с составом диспергируемых таблеток Деферазирокс. В случае перехода от диспергируемых таблеток к таблеткам, покрытым пленочной оболочкой, доза таблеток, покрытых пленочной оболочкой должна быть на 30% ниже дозы диспергируемых таблеток, округленной до ближайшей дозы целой таблетки, покрытой пленочной оболочкой.

Соответствие доз обеих форм выпуска представлено в таблице 2.

Таблица 2 Рекомендуемые дозы для лечения нетрансфузионно-зависимых талассемических синдромов

	Таблетки /гранулы, покрытые пленочной оболочкой	Диспергируемые таблетки	Концентрация железа в ткани печени (КЖП)*		Ферритин сыворотки крови
Начальная доза	7 мг/кг/сут	10 мг/кг/сут	≥ 5 мг Fe/г с/в	или	>800 мкг / л
Мониторинг					Ежемесячно
Регулировка чувствительности (каждые 3-6 месяцев)	Увеличение		≥ 7 мг Fe/г с/в	или	>2000 мг/л
	3,5-7 мг/кг/сут	5-10 мг/кг/сут			
	Уменьшение		<7 мг Fe/г с/в	или	≤ 2000 мг/л
	3,5-7 мг/кг/сут	5-10 мг/кг/сут			
Максимальная доза	14 мг/кг/сут	20 мг/кг/сут			
	7 мг/кг/сут	10 мг/кг/сут			
	Для взрослых		не оценивается	и	$\leq 2,000$ мг/л
Прекращение			<3 мг Fe/г с/в	или	<300 мкг / л
Возобновление			Не рекомендуется		

ние лечения			
------------------------	--	--	--

* СЖП является предпочтительным методом определения перегрузки железа.

Начальная доза

Рекомендуемая начальная суточная доза таблеток ЖАДЕБЕЛ[®], покрытых пленочной оболочкой, у пациентов с нетрансфузионно-зависимыми синдромами талассемии составляет 7 мг/кг массы тела.

Регулировка дозы

Рекомендуется ежемесячно контролировать уровень ферритина в сыворотке крови. Каждые 3-6 месяцев возможно пошаговое увеличение дозы препарата на 3,5 - 7 мг/кг. Коррекция доз возможна при сохранении СЖП на уровне ≥ 7 мг Fe/г сухого вещества печени или сохраняющейся (без тенденции к снижению) концентрации ферритина в сыворотке крови >2000 мкг/л и при хорошей переносимости терапии. Применение препарата ЖАДЕБЕЛ[®] у пациентов с нетрансфузионно-зависимым синдромом талассемией в дозе более 14 мг/кг массы тела не рекомендовано (из-за недостатка данных по эффективности и безопасности применения в данной дозировке).

У пациентов, у которых уровень СЖП не оценивался, а уровень ферритина сыворотки крови составляет ≤ 2000 мкг/л, дозировка не должна превышать 7 мг/кг.

Для пациентов, у которых доза была увеличена до > 7 мг/кг, рекомендуется снижение дозы до 7 мг/кг или менее, если СЖП <7 мг Fe/г или сывороточный ферритин ≤ 2000 мкг/л.

Прекращение лечения

Как только будет достигнут удовлетворительный уровень железа в организме (СЖП <3 мг Fe/г сухого вещества или сывороточный ферритин <300 мкг/л), лечение следует прекратить. Нет данных о повторном лечении пациентов, достигших удовлетворительного уровня железа в организме, и поэтому повторное лечение не может быть рекомендовано.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (≥ 65 лет)

Для пациентов данной категории не требуется коррекции режима дозирования. У пожилых пациентов наблюдалась более высокая частота побочных реакций, чем у более молодых пациентов (в частности, диарея), их следует тщательно контролировать на предмет побочных реакций, которые могут потребовать корректировки дозы.

Пациенты с нарушением функции почек

Деферазирокс не изучался у пациентов с нарушением функции почек и противопоказан пациентам с расчетным клиренсом креатинина <60 мл/мин.

Пациенты с нарушением функции печени

Не рекомендуется применять деферазирокс пациентам с тяжелыми заболеваниями печени (класс С по Чайлд-Пью). У пациентов с умеренной

печеночной недостаточностью (класс В Чайлд-пью) следует применять с осторожностью и начальную дозу следует значительно снизить на 50%. Функция печени у всех пациентов должна контролироваться до начала лечения, каждые 2 недели в течение первого месяца, а затем каждый месяц.

Метод и путь введения

Для перорального применения.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, следует проглатывать целиком с небольшим количеством воды. Для пациентов, которые не могут проглотить целые таблетки, эти таблетки могут быть измельчены и введены путем посыпания полной дозы на мягкую пищу, например йогурт или яблочный соус (пюре из яблок). Дозировку измельченного препарата следует принять полностью и сразу, не подвергая хранению для последующего применения.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, следует принимать один раз в сутки, предпочтительно в одно и то же время каждый день, и их можно принимать натощак или с легким приемом пищи.

Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

Сообщалось о случаях передозировки (прием препарата в дозах, в 2-3 раза превышающих назначенную дозу в течение нескольких недель). В одном случае передозировка привела к субклинической форме гепатита, прошедшей без продолжительных последствий после отмены препарата ЖАДЕБЕЛ®. Разовые дозы 80 мг/кг у пациентов с талассемией и перегрузкой железом переносились с незначительной тошнотой и диареей. Разовые дозы в пределах 40 мг/кг хорошо переносились обычными пациентами. Острые признаки передозировки могут включать тошноту, рвоту, головную боль и диарею.

Лечение: при передозировке необходимо вызывать рвоту или промыть желудок и применять симптоматическое лечение.

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

Обратитесь к врачу или фармацевту за советом прежде, чем принимать лекарственный препарат.

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 брюшной полости, вздутие живота, диспепсия

– увеличение трансаминаз

- сыпь, зуд
- протеинурия

Нечасто

- тревога, расстройство сна
- головокружение
- катаракта, макулопатия
- глухота
- боль в гортани
- желудочно-кишечные кровотечения, язва желудка (включая множественные язвы), язва двенадцатиперстной кишки, гастрит
- гепатит, желчнокаменная болезнь
- нарушение пигментации
- нарушение функции почечных канальцев² (приобретенный синдром Фанкони), глюкозурия
- пирексия, отек, усталость

Редко

- неврит зрительного нерва
- эзофагит
- лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями

Неизвестно

- панцитопения¹, тромбоцитопения¹, усугубление анемии¹, нейтропения¹
- реакции гиперчувствительности (включая анафилактические реакции и ангионевротический отек)¹
- метаболический ацидоз¹
- перфорация желудочно-кишечного тракта¹, острый панкреатит¹
- печеночная недостаточность^{1,2}
- синдром Стивенса-Джонсона¹, васкулит гиперчувствительности¹, крапивница¹, мультиформная эритема¹, аллопеция¹, токсический эпидермальный некролиз¹ (ТЭН), острая почечная недостаточность^{1, 2}

¹ Неблагоприятные реакции, выявленные во время постмаркетингового опыта. Они получены из спонтанных сообщений, в отношении которых не всегда возможно достоверно установить частоту или причинную связь с воздействием лекарственного средства.

² Сообщалось о тяжелых формах, связанных с изменениями в сознании в контексте гипераммонемической энцефалопатии.

При возникновении ожидаемых 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» Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан

<http://www.ndda.kz>

Дополнительные сведения

Состав лекарственного препарата

Одна таблетка содержит

активное вещество – деферазирокс, 90 мг, 180 мг и 360 мг

вспомогательные вещества: микрокристаллическая целлюлоза РН 101, микрокристаллическая целлюлоза РН 102, кросповидон (Коллидон CL), повидон К 30, полоксамер 188, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат.

пленочная оболочка для дозировки 90 мг:

состав пленочного покрытия №85 (Опадрай II синий 85F205018): спирт поливиниловый, полиэтиленгликоль 3350/макрогол, титана диоксид (E171), тальк, FD&C синий №2/индигокармин AL (11-14 %), кросповидон (Коллидон CL-SF).

пленочная оболочка для дозировки 180 мг:

состав пленочного покрытия №29 (Опадрай II синий 85F20694): спирт поливиниловый, полиэтиленгликоль 3350/макрогол, титана диоксид (E171), тальк, FD&C синий №2/индигокармин AL (11-14 %), кросповидон (Коллидон CL-SF).

пленочная оболочка для дозировки 360 мг:

состав пленочного покрытия №14 (Опадрай II синий 85F20578): спирт поливиниловый, полиэтиленгликоль 3350/макрогол, титана диоксид (E171), тальк, FD&C синий №2/индигокармин AL (11-14 %), железа оксид желтый (E172), кросповидон (Коллидон CL-SF).

Описание внешнего вида, запаха, вкуса

Таблетки овально-продолговатой формы, покрытые пленочной оболочкой бледно-голубого цвета, с гравировкой «90» на одной стороне и маркировкой «η» на другой стороне (для дозировки 90 мг).

Таблетки овально-продолговатой формы, покрытые пленочной оболочкой голубого цвета, с гравировкой «180» на одной стороне и маркировкой «η» на другой стороне (для дозировки 180 мг).

Таблетки овально-продолговатой формы, покрытые пленочной оболочкой синего цвета, с гравировкой «360» на одной стороне и маркировкой «η» на другой стороне (для дозировки 360 мг).

Форма выпуска и упаковка

По 10 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлорид/полиэтилен/поливинилиденхлорид и фольги алюминиевой печатной.

По 3 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в пачку из картона 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, защищенном от света 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