

## **УТВЕРЖДЕНА**

Приказом Председателя  
РГУ «Комитет контроля качества и  
безопасности товаров и услуг  
Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан»  
от 23.07.2024г.  
№ N077330

### **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 ( $\geq 7$  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
<b>Перед началом терапии</b>	Двукратно (2x)	и	Однократно (1x)
<b>Противопоказано</b>			<b>&lt;60 мл / мин</b>
<b>Мониторинг</b>			
- Первый месяц после начала терапии или изменения дозы (включая	Еженедельно	и	Еженедельно

смену рецептуры)			
- Впоследствии	Ежемесячно	и	Ежемесячно
<b>Снижение суточной дозы на 7 мг/кг/сут</b> (лекарственная форма и рецептура таблетки, покрытой пленочной оболочкой), <i>если при двух последовательных визитах 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)
<b>После снижения дозировки прервать лечение, если</b>			
	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 деферазирокса 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, щелочной фосфатазы	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, 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.

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
<b>Начальная доза</b>	14 мг/кг/сут	20 мг/кг/сут	После 20 или 100 единиц (около 100 мл/кг) эритроцитной массы	>1000 мкг/л
<b>Альтернативные начальные дозы</b>	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		
<b>Мониторинг</b>				<b>Ежемесячно</b>
<b>Целевой диапазон</b>				<b>500-1000 мкг/л</b>
<b>Регулировка чувствительности</b>	<b>Увеличение</b>			
<b>ости (каждые 3-6 месяцев)</b>	3.5 - 7 мг/кг/сут до 28	5-10 мг/кг/сут До 40 мг/кг/сут		>2500 мкг/л

	мг/кг/сут			
	<b>Уменьшение</b>			
	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
<b>Максимальная доза</b>	<b>28 мг/кг/сут</b>	<b>40 мг/кг/сут</b>		
<b>Рекомендуется прекращение приема препарата</b>				<b>&lt;500 мкг / л</b>

#### *Начальная доза*

Рекомендуемая начальная суточная доза препарата ЖАДЕБЕЛ<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup>, 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  $\geq 5$  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
<b>Начальная доза</b>	<b>7 мг/кг/сут</b>	<b>10 мг/кг/сут</b>	$\geq 5$ мг Fe/г с/в	или	$>800$ мкг / л
<b>Мониторинг</b>					<b>Ежемесячно</b>
<b>Регулировка чувствительности</b> (каждые 3-6 месяцев)	<b>Увеличение</b>		$\geq 7$ мг Fe/г с/в	или	$>2000$ мг/л
	3,5-7 мг/кг/сут	5-10 мг/кг/сут			
	<b>Уменьшение</b>		$< 7$ мг Fe/г с/в	или	$\leq 2000$ мг/л
	3,5-7 мг/кг/сут	5-10 мг/кг/сут			
<b>Максимальная доза</b>	<b>14 мг/кг/сут</b>	<b>20 мг/кг/сут</b>			
	<b>7 мг/кг/сут</b>	<b>10 мг/кг/сут</b>			
	Для взрослых		не оценивается	и	$\leq 2,000$ мг/л
<b>Прекращение</b>			$< 3$ мг Fe/г с/в	или	$< 300$ мкг / л
<b>Возобновле</b>			<b>Не рекомендуется</b>		

<b>ние лечения</b>			
------------------------	--	--	--

\* СЖП является предпочтительным методом определения перегрузки железа.

#### *Начальная доза*

Рекомендуемая начальная суточная доза таблеток ЖАДЕБЕЛ<sup>®</sup>, 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  $\geq 7$  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<sup>®</sup> 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  $\leq 2000$  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  $\leq 2000$  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 ( $\geq 65$ 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 канальцев<sup>2</sup> (приобретенный синдром Фанкони), глюкозурия
- пирексия, отек, усталость

#### *Редко*

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

#### *Неизвестно*

- панцитопения<sup>1</sup>, тромбоцитопения<sup>1</sup>, усугубление анемии<sup>1</sup>, нейтропения<sup>1</sup>
- реакции гиперчувствительности (включая анафилактические реакции и ангионевротический отек)<sup>1</sup>
- метаболический ацидоз<sup>1</sup>
- перфорация желудочно-кишечного тракта<sup>1</sup>, острый панкреатит<sup>1</sup>
- печеночная недостаточность<sup>1,2</sup>
- синдром Стивенса-Джонсона<sup>1</sup>, васкулит гиперчувствительности<sup>1</sup>, крапивница<sup>1</sup>, мультиформная эритема<sup>1</sup>, аллопеция<sup>1</sup>, токсический эпидермальный некролиз<sup>1</sup> (ТЭН), острая почечная недостаточность<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> 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](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)