МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Инструкция

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ДЖАДЕНУ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003935-031116
СОГЛАСОВАНО

Внимательно прочитайте эту инструкцию перед тем, как начать применение этого лекарства.

- *Сохраните инструкцию, она может потребоваться вновь.*
- *Если у Вас возникли вопросы, обратитесь к врачу.*
- *Это лекарство назначено лично Вам, и его не следует передавать другим лицам, поскольку оно может причинить им вред даже при наличии тех же симптомов, что и у Вас.*

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Джадену

Международное непатентованное или группировочное наименование: деферазирокс

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав:

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

действующее вещество: деферазирокс – 90/180/360 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая - 53,61/107,22/214,44 мг, кросповидон - 11,34/22,68/45,36 мг, повидон-К30 - 3,65/7,30/14,60 мг, магния стеарат - 2,43/4,86/9,72 мг, кремния диоксид коллоидный - 0,81/1,62/3,24 мг, полоксамер 188 - 0,16/0,32/0,64 мг;

оболочка:

опадрай голубой 00F105007 (гипромеллоза – 3,570 мг, титана диоксид (Е 171) – 0,679 мг, макрогол-4000 – 0,358 мг, тальк – 0,358 мг, индигокармин (Е 132) – 0,037 мг)) – 5,00 мг / опадрай голубой 00F105009 (гипромеллоза – 7,140 мг, титана диоксид (Е 171) – 1,330 мг, макрогол-4000 – 0,715 мг, тальк – 0,715 мг, индигокармин (Е 132) – 0,100 мг)) – 10,00 мг / опадрай голубой 00F105003 (гипромеллоза – 13,566 мг, титана диоксид (Е171) – 2,417 мг, макрогол-4000 – 1,359 мг, тальк – 1,359 мг, индигокармин (Е 132) – 0,300 мг)) – 19,00 мг.

Описание:

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 90 мг

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, светло-голубого цвета, со скошенными краями. На одной стороне между двумя изогнутыми линиями нанесена гравировка «90», на другой - «NVR».

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 180 мг

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, голубого цвета, со скошенными краями. На одной стороне между двумя изогнутыми линиями нанесена гравировка «180», на другой - «NVR».

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 360 мг

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, темно-голубого цвета, со скошенными краями. На одной стороне между двумя изогнутыми линиями нанесена гравировка «360», на другой - «NVR».

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: комплексообразующее средство.

Код АТХ: V03AC03

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Деферазирокс является комплексообразующим тройным лигандом для приема внутрь, обладающим высоким сродством к железу (III) и связывающим его в соотношении 2:1. Деферазирокс усиливает экскрецию железа, преимущественно через кишечник. Деферазирокс обладает низким сродством к цинку и меди, и не вызывает стойкого снижения содержания этих металлов в сыворотке крови.

В исследовании обмена железа у взрослых пациентов с β-талассемией с посттрансфузионной перегрузкой железом (Fe) при применении деферазирокса в суточных дозах 10 мг/кг, 20 мг/кг и 40 мг/кг (в виде диспергируемых таблеток) средняя эффективная экскреция железа составляла в среднем 0,0119 мг Fe/кг, 0,329 мг Fe/кг и 0,445 мг Fe/кг массы тела в сутки соответственно.

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

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

При применении препарата в тех же дозах соотношение экскреции железа к поступлению железа в организм составляло 1,02 (что является показателем нормального баланса железа) и 1,67 (что соответствует повышенному выведению железа из организма). Подобный терапевтический ответ наблюдался при применении деферазирокса у пациентов с перегрузкой железом и при других типах анемий. Применение деферазирокса в суточной дозе 10 мг/кг в виде диспергируемых таблеток в течение одного года позволяло поддерживать в норме содержание железа в печени, концентрацию ферритина в сыворотке крови и способствовало достижению баланса железа (равновесия между поступлением и выведением железа) у пациентов, редко получающих гемотрансфузии или обменные переливания крови. Поскольку концентрация ферритина в сыворотке крови, определяемая ежемесячно, отражала изменения содержания железа в печени, динамика концентрации ферритина в сыворотке крови может являться критерием для оценки эффективности терапии.

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

При применении деферазирокса в дозе 20-30 мг/кг/сут в виде диспергируемых таблеток у пациентов с β–талассемией и хронической посттрансфузионной перегрузкой железом с исходным СЖП ≥7 мг Fe/г сухого вещества печени, которые не могли получать лечение дефероксамином, снижение СЖП составляло 5,5±7,4 мг Fe/г сухого вещества печени. Снижение СЖП до значения ≤7 мг Fe/г сухого вещества печени отмечалось у 58,5% пациентов, получавших деферазирокс (с исходным СЖП ≥7 мг Fe/г сухого вещества печени).

Влияние применения деферазирокса в виде диспергируемых таблеток на концентрацию ферритина в сыворотке крови и соотношение экскреции железа к поступлению его в организм было дозозависимым в диапазоне доз 5-30 мг/кг/сут.

У пациентов с серповидно-клеточной анемией и хронической посттрансфузионной перегрузкой железом среднее снижение СЖП составляло 1,3 и 0,7 мг Fe/г сухого вещества печени для деферазирокса и дефероксамина соответственно.

При применении деферазирокса в дозе от 30 до 40 мг/кг/сут в виде диспергируемых таблеток в течение 1 года у пациентов с β–талассемией с хронической

посттрансфузионной перегрузкой железом с поражением миокарда (фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) ≥56%, время поперечной релаксации (Т2*), определяемое при проведении магнитно-резонансной томографии миокарда оставляло 5-20 мс) отмечалось улучшение функции миокарда (повышение Т2* на 16% от исходного).

Применение деферазирокса в дозе от 20 до 40 мг/кг/сут в виде диспергируемых таблеток в течение 1 года у пациентов с β–талассемией с хронической посттрансфузионной перегрузкой железом без поражения миокарда (ФВЛЖ ≥56%, Т2*≥20 мс) способствовало сохранению нормальной функции миокарда (Т2* 32,0 - 32,5 мс).

У пациентов с перегрузкой железом и поражением миокарда (Т2* <20 мс) лечение деферазироксом приводило к уменьшению содержания железа в миокарде и прогрессивному улучшению значений Т2* на протяжении трех лет наблюдения. У пациентов с перегрузкой железом без поражения миокарда прием деферазирокса предотвращал накопление железа в сердце (значение Т2* сохранялось на уровне более 20 мс) в течение более года наблюдения, несмотря на продолжающуюся трансфузионную терапию.

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

Фармакокинетика

Препарат Джадену, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, является лекарственной формой деферазирокса с большей биодоступностью по сравнению с препаратом Эксиджад® (деферазирокс), диспергируемые таблетки. Препарат Джадену, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, в дозировке 360 мг эквивалентен препарату Эксиджад® (деферазирокс), диспергируемые таблетки в дозировке 500 мг, в отношении площади под кривой «концентрация–время» (AUC), определяемой натощак. Максимальная концентрация (C_{max}) увеличивалась на 30% (90% CI: 20,3% - 40,0%), однако клинически значимых эффектов выявлено не было.

Всасывание

Деферазирокс в виде диспергируемых таблеток хорошо всасывается после приема внутрь,

среднее время достижения максимальной концентрации в плазме крови (t_{max}) составляет около 1,5-4 ч. Абсолютная биодоступность по AUC деферазирокса в виде диспергируемых таблеток при приеме внутрь составляет около 70% по сравнению с внутривенным введением. Абсолютная биодоступность деферазирокса в виде таблеток, покрытых пленочной оболочкой, не изучалась. Биодоступность деферазирокса в виде таблеток, покрытых пленочной оболочкой, выше на 36% по сравнению с деферазироксом в виде диспергируемых таблеток.

При применении деферазирокса, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, у здоровых добровольцев натощак вместе с пищей с низким содержанием жиров (содержание жиров <10% калорий), AUC и C_{max} незначительно снижались (на 11% и 16% соответственно); с пищей с высоким содержанием жиров (содержание жиров >50% калорий), AUC и C_{max} возрастали (на 18% и 29% соответственно). Эффект повышения C_{max} вследствие смены лекарственной формы и применения с пищей, содержащей высокий процент жира, может суммироваться, поэтому препарат Джадену следует применять натощак или с легкой пищей.

Распределение

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

Метаболизм

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

Деферазирокс подвергается глюкуронированию главным образом с помощью UGT1A1 (уридиндифосфатглюкуронилтрансферазы (УГТ) семейства 1, полипептид А1) и в меньшей степени - UGT1A3 (УГТ семейства 1, полипептид А3).

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

In vitro не наблюдалось ингибирования метаболизма деферазирокса гидроксикарбамидом.

Выведение

Деферазирокс и его метаболиты выводятся преимущественно через кишечник (84% дозы). Почечная экскреция деферазирокса и его метаболитов минимальна (8% дозы). Средний период полувыведения ($T_{1/2}$) варьирует от 8 до 16 ч.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Общая биодоступность деферазирокса у подростков (от 12 до 17 лет) и детей (от 2 до 12 лет) после однократного и многократного приемов была ниже, чем у взрослых пациентов. У детей младше 6 лет биодоступность ниже на 50%, чем у взрослых, однако это не имеет клинического значения, поскольку режим дозирования препарата устанавливают индивидуально.

Фармакокинетика деферазирокса у пациентов в возрасте ≥65 лет не изучена.

У пациентов с нарушениями функции печени или почек фармакокинетика деферазирокса не изучена. Средняя AUC деферазирокса у пациентов с нарушениями функции печени класса А и В по классификации Чайлд–Пью была выше, чем у пациентов с нормальной функцией печени на 16% и 76% соответственно. Средняя C_{max} у пациентов с нарушениями функции печени легкой и средней степени тяжести превышала на 22% значение данного показателя у пациентов с нормальной функцией печени.

Повышение активности «печеночных» трансаминаз до 5 раз по сравнению с верхней границей нормы не оказывает влияния на фармакокинетику деферазирокса.

Показания к применению

- Хроническая посттрансфузионная перегрузка железом у взрослых и детей в возрасте 2 лет и старше.
- Хроническая нетрансфузионная перегрузка железом у пациентов с талассемией в возрасте 10 лет и старше.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к активному веществу и любому другому компоненту препарата.
- Клиренс креатинина (КК) <60 мл/мин или концентрация креатинина в сыворотке крови в 2 и более раза выше верхней границы возрастной нормы.
- Пациенты с миелодиспластическим синдромом высокого риска или другими гемобластозами и негематологическими злокачественными новообразованиями, у которых хелаторная терапия будет малоэффективна вследствие быстрого прогрессирования заболевания.
- Нарушения функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд–Пью).
- Редкие наследственные нарушения, связанные с непереносимостью галактозы, тяжелым дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

- Беременность и период грудного вскармливания.
- Опыт применения деферазирокса у детей младше 2-х лет отсутствует.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Возраст >65 лет; концентрация креатинина сыворотки крови выше возрастной нормы особенно при наличии дополнительных факторов риска, таких как одновременное применение препаратов, способных вызывать нарушения функции почек, дегидратация или тяжелые инфекции; нарушения функции печени (применение препарата Джадену у пациентов данной категории не изучено), одновременное применение с антикоагулянтами и другими лекарственными средствами, обладающими ульцерогенным действием (нестероидными противовоспалительными препаратами, глюкокортикостероидами, бисфосфонатами для приема внутрь); снижение количества тромбоцитов $<50\times10^9$/л.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Клинических данных по применению деферазирокса во время беременности нет. В экспериментальных исследованиях показана некоторая репродуктивная токсичность препарата в дозах, токсичных для материнского организма. Потенциальный риск для человека неизвестен. По данным исследований у животных деферазирокс не влияет на мужскую или женскую фертильность.

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

В исследованиях у животных деферазирокс быстро и в значительном количестве проникал в молоко лактирующих животных. Влияния препарата на потомство не отмечалось. Неизвестно, проникает ли деферазирокс в грудное молоко у человека. Женщинам, получающим лечение препаратом Джадену, не рекомендуется продолжать кормление грудью.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

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

Препарат Джадену следует принимать внутрь 1 раз в сутки натощак или с легкой пищей,

предпочтительно в одно и то же время.

Хроническая посттрансфузионная перегрузка железом

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

Дозу (в мг/кг) следует рассчитывать и округлять максимально близко к дозе целой таблетки.

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

Препарат Джадену, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, является лекарственной формой деферазирокса с более высокой биодоступностью по сравнению с препаратом Эксиджад®, диспергируемые таблетки. При замене терапии препаратом Эксиджад® на терапию препаратом Джадену, дозу необходимо снизить на 30% и округлить максимально близко к дозе целой таблетки, покрытой пленочной оболочкой.

Соответствие доз обеих лекарственных форм представлено в таблице 1.

Таблица 1. Дозирование в терапии хронической посттрансфузионной перегрузки железом

	Джадену, таблетки, покрытые пленочной оболочкой	Эксиджад®, диспергируемые таблетки
Начальная доза	14 мг/кг/сут	20 мг/кг/сут
Альтернативная начальная доза	7 мг/кг/сут 21 мг/кг/сут	10 мг/кг/сут 30 мг/кг/сут
Подбор дозы	3,5-7 мг/кг/сут	5-10 мг/кг/сут
Максимальная доза	28 мг/кг/сут	40 мг/кг/сут

Начальная доза

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

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

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.

Для пациентов с хорошим клиническим эффектом на фоне лечения дефероксамином начальная доза препарата Джадену должна составлять треть от ранее применяемой дозы дефероксамина (например, у пациента, получавшего 40 мг/кг/сут дефероксамина в течение 5 дней в неделю или эквивалентное количество, терапию препаратом Джадену можно начинать с 14 мг/кг в сутки).

Подбор дозы

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

При неэффективности лечения препаратом в дозе 21 мг/кг массы тела (концентрация ферритина сыворотки сохраняется на уровне ≥2500 мкг/л), дозу следует увеличить до 28 мг/кг массы тела. Не рекомендуется применение дозы более 28 мг/кг, поскольку опыт применения препарата в более высоких дозах ограничен.

При достижении целевой концентрации ферритина сыворотки крови (обычно от 500 мкг/л до 1000 мкг/л) необходимо предусмотреть постепенное (с «шагом» 3,5–7 мг/кг) снижение дозы препарата с целью поддержания концентрации ферритина в сыворотке крови в этом целевом диапазоне.

Если концентрация ферритина в сыворотке крови существенно ниже 500 мкг/л, следует рассмотреть вопрос о прерывании лечения препаратом Джадену.

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

Хроническая нетрансфузионная перегрузка железом у пациентов с талассемией

Хелаторная терапия препаратом Джадену у пациентов данной категории возможна только при доказанной перегрузке железом (СЖП ≥5 мг Fe/г сухого вещества печени или при концентрации ферритина в сыворотке крови >800 мкг/л). Если определение СЖП не проводилось, хелаторную терапию необходимо проводить с осторожностью для минимизации риска избыточной хелации.

Препарат Джадену, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, является лекарственной

формой деферазирокса с более высокой биодоступностью по сравнению с препаратом Эксиджад®, диспергируемые таблетки. При замене терапии препаратом Эксиджад® на терапию препаратом Джадену, дозу необходимо снизить на 30% и округлить максимально близко к дозе целой таблетки, покрытой пленочной оболочкой.

Соответствие доз обеих форм выпуска представлено в таблице 2.

Таблица 2. Дозирование в терапии хронической нетрансфузионной перегрузки железом у пациентов с талассемией

	Джадену, таблетки, покрытые пленочной оболочкой	Эксиджад®, диспергируемые таблетки
Начальная доза	7 мг/кг/сут	10 мг/кг/сут
Подбор дозы	3,5-7 мг/кг/сут	5-10 мг/кг/сут
Максимальная доза	14 мг/кг/сут	20 мг/кг/сут

Начальная доза

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

Подбор дозы

Рекомендуется ежемесячно контролировать концентрацию ферритина в сыворотке крови. Каждые 3-6 месяцев возможно пошаговое увеличение дозы препарата на 3,5-7 мг/кг. Коррекция дозы возможна при сохранении СЖП на уровне ≥7 мг Fe/г сухого вещества печени или сохраняющейся (без тенденции к снижению) концентрации ферритина сыворотки крови >2000 мкг/л и при хорошей переносимости терапии. Применение препарата Джадену у пациентов с 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 с концентрацией ферритина сыворотки крови ≤2000 мкг/л без определения СЖП доза препарата Джадену не должна превышать 7 мг/кг массы тела.

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

Терапия препаратом Джадену должна быть окончена при достижении СЖП <3 мг Fe/г сухого вещества печени или концентрации ферритина <300 мкг/л. В дальнейшем возможно возобновление терапии при наличии терапевтической необходимости.

Пациенты в возрасте ≥65 лет

Для пациентов данной категории не требуется коррекции режима дозирования. Поскольку в клинических исследованиях у пациентов в возрасте ≥65 лет отмечалось повышение частоты нежелательных явлений (НЯ) по сравнению с пациентами в возрасте менее 65

лет, у пациентов данной категории следует проводить тщательный контроль НЯ и при необходимости снижать дозу препарата.

Дети и подростки (от 2 до 17 лет)

Для детей и подростков в возрасте от 2 до 17 лет коррекции режима дозирования не требуется. При расчете дозы для пациентов этой категории следует учитывать изменение массы тела с течением времени.

Применение препарата в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, не изучалось в клинических исследованиях у пациентов младше 10 лет (см. раздел *«Фармакологические свойства»*).

Пациенты с нарушениями функции почек

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

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

Пациенты с нарушениями функции печени

У пациентов с нарушениями функции печени применение препарата не изучалось. У пациентов с нарушениями функции печени средней степени (класс В по классификации Чайлд-Пью) начальная доза должна быть уменьшена приблизительно на 50%. Препарат не следует применять у пациентов с нарушениями функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд–Пью).

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

Побочное действие

У пациентов с хронической посттрансфузионной перегрузкой железом наиболее частые нежелательные явления (НЯ), о которых сообщалось при длительной терапии деферазироксом в виде диспергируемых таблеток у взрослых и детей, включают в себя: нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (26%): тошнота, рвота, диарея, боль в животе и дерматологические нарушения (7%) - кожная сыпь. Эти реакции являются дозозависимыми, в основном слабо или умеренно выраженными, имеют транзиторный характер и в большинстве случаев разрешаются самостоятельно даже при продолжении

лечения. Незначительное непрогрессирующее повышение концентрации креатинина в сыворотке крови, в основном в пределах границ нормы, наблюдалось почти у 36% пациентов, было дозозависимым и зачастую разрешалось самостоятельно, возможно уменьшение концентрации креатинина в плазме крови при уменьшении дозы препарата.

У пациентов с хронической посттрансфузионной перегрузкой железом при применении деферазирокса в виде диспергируемых таблеток в 2% случаев отмечалось повышение активности «печеночных» трансаминаз, не зависящее от дозы препарата. У большинства пациентов повышение активности «печеночных» трансаминаз наблюдалось до начала лечения препаратом. Нечасто (0,3%) наблюдалось повышение активности «печеночных» трансаминаз более чем в 10 раз выше верхней границы нормы, позволяющее предположить развитие гепатита.

В клиническом исследовании у пациентов с талассемией и перегрузкой железом, в котором пациенты получали деферазирокс в виде диспергируемых таблеток в дозе 10 мг/кг массы тела, наиболее частыми НЯ были диарея (9,1%), кожная сыпь (9,1%), тошнота (7,3%). Повышение концентрации креатинина в сыворотке крови и снижение клиренса креатинина отмечалось в 5,5% и 1,8% случаев соответственно. Повышение активности «печеночных» трансаминаз более чем в 2 раза по сравнению с исходными показателями и более чем в 5 раз выше нормы отмечалось у 1,8% пациентов.

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

Для оценки частоты встречаемости использованы следующие критерии (согласно классификации ВОЗ (Всемирной организации здравоохранения)): очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); редко (≥1/10000, <1/1000); очень редко (<1/10000); частота неизвестна: отдельные сообщения о следующих НЯ (установить связь между применением препарата и развитием данных НЯ не всегда возможно).

Нарушения со стороны иммунной системы: частота неизвестна - реакции гиперчувствительности (включая анафилактические реакции и ангионевротический отек). В большинстве случаев реакции гиперчувствительности наблюдались в первые месяцы лечения препаратом.

Нарушения психики: нечасто – тревога, нарушения сна.

Нарушения со стороны нервной системы: часто – головная боль; нечасто – головокружение.

Нарушения со стороны органа зрения: нечасто - ранняя катаракта, макулопатия; редко – неврит зрительного нерва.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: нечасто – потеря слуха.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: нечасто – боли в гортани и глотке.

Нарушения со стороны пищеварительной системы: часто – диарея, запор, рвота, тошнота, боль в животе, вздутие живота, диспепсия; нечасто – желудочно-кишечное кровотечение, язвенное поражение желудка (в том числе множественное) и двенадцатиперстной кишки, гастрит; редко – эзофагит; частота неизвестна – язвенное поражение органов желудочно-кишечного тракта с перфорацией.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: часто – повышение активности «печеночных» трансаминаз; нечасто – гепатит, холелитиаз; частота неизвестна - печеночная недостаточность.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто – кожная сыпь, кожный зуд; нечасто – нарушение пигментации; редко – многоформная эритема; частота неизвестна - синдром Стивенса-Джонсона, лейкоцитокластический васкулит, крапивница, алопеция.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: очень часто – повышение концентрации креатинина в сыворотке крови; часто – протеинурия; нечасто - тубулопатия (приобретенный синдром Фанкони), глюкозурия; частота неизвестна – острый некроз почечных канальцев, острая почечная недостаточность (в большинстве случаев наблюдалось повышение концентрации креатинина сыворотки крови ≥2 раз выше верхней границы нормы, после прекращения терапии препаратом обычно отмечалась нормализация данного показателя), тубулоинтерстициальный нефрит.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: нечасто – повышение температуры тела, отеки, ощущение усталости.

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

При применении деферазирокса в клинической практике были получены отдельные сообщения о развитии печеночной недостаточности (включая случаи с летальным исходом). В большинстве случаев печеночная недостаточность развивалась у пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, включая цирроз печени и полиорганную недостаточность.

Имеются редкие сообщения о развитии желудочно-кишечных кровотечений с летальным исходом на фоне терапии деферазироксом у пожилых пациентов, пациентов с

прогрессирующими гемобластозами и/или при снижении количества тромбоцитов.

На фоне терапии препаратом отмечались случаи развитии почечной тубулопатии (в большинстве случаев у детей и подростков с β-талассемией и концентрацией ферритина сыворотки <1500 мкг/л).

Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, ***сообщите об этом врачу.***

Передозировка

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

При передозировке возможно развитие следующих острых симптомов: тошнота, рвота, головная боль, диарея.

Лечение: индуцирование рвоты или промывание желудка; симптоматическая терапия.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия

Лекарственные средства, способные понижать системную экспозицию деферазирокса

У здоровых добровольцев при однократном применении деферазирокса в дозе 30 мг/кг в виде диспергируемых таблеток одновременно с активными индукторами уридиндифосфатглюкуронилтрансферазы (УГТ), рифампицином (повторный прием по 600 мг в день), отмечалось снижение системной биодоступности последнего на 44%. В связи с этим сопутствующая терапия мощными индукторами УГТ (например, рифампицином, фенитоином, фенобарбиталом, ритонавиром) может привести к снижению эффективности препарата Джадену. Таким образом, необходимо

предусмотреть увеличение дозы препарата Джадену при его одновременном применении с активными индукторами УГТ, основываясь на клиническом ответе на терапию.

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

Взаимодействие с пищей

C_{max} деферазирокса в виде таблеток, покрытых пленочной оболочкой, существенного возрастает (на 29%) при применении с пищей с высоким содержанием жиров. Препарат Джадену может применяться как натощак, так и с легкой пищей.

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

У здоровых добровольцев при применении деферазирокса в виде диспергируемых таблеток одновременно с мидазоламом, субстратом изофермента CYP3A4, отмечалось снижение системной биодоступности последнего на 17%. Поскольку у пациентов с хронической перегрузкой железом снижение системной биодоступности лекарственных средств, являющихся субстратами изофермента CYP3A4, может быть более выраженным, следует с осторожностью применять препарат Джадену вместе с препаратами, метаболизирующимися с участием CYP3A4 (например, циклоспорином, симвастатином, гормональными контрацептивами, бепридилом, эрготамином).

При одновременном применении деферазирокса с гормональными контрацептивами, которые метаболизируются с участием изофермента CYP3A4, возможно снижение эффективности последних.

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

У здоровых добровольцев при одновременном применении деферазирокса (повторный прием в виде диспергируемых таблеток в дозе 30 мг/кг в день) с субстратом изофермента CYP2C8, репаглинидом (однократный прием 0,5 мг), отмечалось повышение AUC и C_{max} последнего на 131% и 62% соответственно. Поскольку взаимодействие деферазирокса с репаглитинидом в дозе 0,5 мг не изучено, необходимо исключить одновременное применение препарата Джадену с репаглитинидом. Не следует исключать взаимодействие между деферазироксом и другим субстратом изофермента CYP2C8 паклитакселом.

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

У здоровых добровольцев при одновременном применении деферазирокса (повторный прием в виде диспергируемых таблеток в дозе 30 мг/кг в день) с субстратом изофермента CYP1A2 теофиллином (однократный прием по 120 мг), отмечалось повышение AUC

последнего на 84%. При однократном применении C_{max} теофиллина не менялась, однако, при длительном применении возможно увеличение данного показателя. Одновременное применение препарата Джадену с теофиллином является нежелательным, однако если эти препараты применяются одновременно, необходим тщательный контроль концентрации теофиллина в крови с возможным снижением дозы при одновременной терапии с препаратом Джадену. Не следует исключать возможность взаимодействия деферазирокса с другими субстратами изофермента CYP1A2.

Другие взаимодействия

У здоровых добровольцев не наблюдалось взаимодействия деферазирокса с дигоксином.

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

Нерекомендуемые комбинации

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

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

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

Особые указания

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

гемотрансфузиями) или менее 300 мкг/л (при талассемии) терапию препаратом следует прекратить.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

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

У некоторых пациентов отмечалось множественное язвенное поражение органов желудочно-кишечного тракта.

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

Нарушение функции почек

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

В клинических исследованиях примерно у 36% пациентов, получавших лечение деферазироксом, отмечалось незначительное непрогрессирующее повышение концентрации креатинина в сыворотке крови, обычно в пределах границ нормы. Примерно у одной трети пациентов концентрация креатинина оставалась повышенной, несмотря на уменьшение дозы или прекращение приема препарата. При применении деферазирокса в пострегистрационном периоде отмечены случаи развития острой почечной недостаточности. У взрослых пациентов суточную дозу препарата Джадену следует уменьшить на 7 мг/кг, если при двух последовательных исследованиях повышение концентрации креатинина в сыворотке крови составляет более 33% по сравнению со средними показателями до лечения, или расчетный КК (клиренс креатинина) достигает показателей меньше нижней границы нормы (менее 90 мл/мин) при отсутствии связи с иными причинами, кроме применения препарата. У детей дозу препарата следует уменьшить на 7 мг/кг, если расчетный КК достигает показателей меньше нижней границы нормы (менее 90 мл/мин) или при двух последовательных исследованиях концентрация креатинина в плазме крови превышает верхнюю границу

возрастной нормы. Если происходит повышение концентрации креатинина в сыворотке крови более чем на 33% по сравнению со средними показателями до лечения и/или расчетный КК в сыворотке крови достигает показателей меньше нижней границы нормы, терапию препаратом Джадену следует прервать. Решение о возобновлении лечения препаратом принимают индивидуально, исходя из клинической ситуации.

Учитывая повышенный риск развития осложнений при применении препарата Джадену у пациентов с нарушениями функции почек, или получающих препараты, оказывающие отрицательное влияние на функцию почек, рекомендовано определять концентрацию креатинина в сыворотке крови и/или КК еженедельно в течение первого месяца терапии, а затем ежемесячно. Рекомендуется дважды определить концентрацию креатинина в сыворотке крови перед началом терапии. Далее рекомендуется определять концентрацию креатинина в плазме крови, КК (рассчитывается по формуле Кокрофта-Голта или по формуле MDRD у взрослых и по формуле Schwartz у детей) и/или концентрацию цистатина С в плазме крови еженедельно после начала терапии или изменения дозы препарата Джадену, а затем ежемесячно. При применении препарата Джадену 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 Джадену.

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

Нарушение функции печени

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

Рекомендуется проводить предварительный, в первый месяц – двукратный, и далее ежемесячный контроль функции печени (активность «печеночных» трансаминаз, концентрация билирубина, активность щелочной фосфатазы). При прогрессировании повышения активности «печеночных» трансаминаз, не связанном с какими-либо другими причинами, терапию препаратом Джадену следует прервать. Непосредственно после определения причины биохимических изменений или после нормализации показателей можно рассмотреть вопрос об осторожном возобновлении терапии препаратом Джадену в более низкой дозе с последующим постепенным ее повышением. При применении

деферазирокса в пострегистрационном периоде отмечены случаи печеночной недостаточности (в том числе с летальным исходом). Хотя в большинстве случаев печеночная недостаточность развивалась у пациентов с сопутствующими заболеваниями (включая цирроз печени), роль деферазирокса в качестве дополнительного или потенцирующего фактора не может быть исключена. Не рекомендуется применять препарат у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью).

Реакции гиперчувствительности

Получены сообщения о развитии реакций гиперчувствительности к деферазироксу (включая анафилактические реакции и ангионевротический отек). В большинстве случаев реакции гиперчувствительности наблюдались в первые месяцы лечения препаратом. При развитии реакций гиперчувствительности тяжелой степени лечение препаратом следует отменить и провести соответствующие лечебные мероприятия.

Нарушения со стороны кожи

Существуют данные о развитии синдрома Стивенса-Джонсона при применении деферазирокса. При подозрении на развитие указанного состояния прием препарата следует прекратить незамедлительно; возобновлять терапию препаратом не следует.

Имеются сведения о редких случаях развития многоформной эритемы на фоне применения деферазирокса.

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

Зрительные и слуховые нарушения

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

Гематологические нарушения

При применении препарата следует регулярно проводить определение гематологических

показателей. В случае развития цитопении на фоне применения препарата Джадену лечение препаратом следует временно приостановить. После нормализации гематологических показателей терапия препаратом Джадену может быть возобновлена.

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

Тяжелая перегрузка железом может приводить к дисфункции сердца. Следует регулярно оценивать функцию сердца у пациентов, длительно получающих терапию препаратом Джадену по поводу тяжелой перегрузки железом.

Препарат Джадену нельзя применять в комбинации с другими лекарственными средствами, образующими комплексы с ионами железа, поскольку безопасность применения такой комбинированной терапии не установлена.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и/или механизмами

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

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 90 мг, 180 мг или 360 мг. По 10 таблеток, в блистер из ПВХ/ПВДХ и алюминиевой фольги. По 3 или 9 блистеров вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 30 °С.

Беречь от воздействия влаги.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Препарат не следует применять после окончания срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

Новартис Фарма АГ, Лихтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцария / Novartis Pharma AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland

Производитель

Производитель готовой лекарственной формы

Новартис Фарма Штейн АГ, Шаффхаузерштрассе, 4332 Штейн, Швейцария / Novartis Pharma Stein AG, Schaffhauserstrasse, 4332 Stein, Switzerland

Первичная, вторичная упаковка, выпускающий контроль качества

Новартис Фарма Продакшнз ГмбХ, Офлингер Штрассе 44, 79664 Вер, Германия / Novartis Pharma Produktions GmbH, Oflinger Str. 44, 79664 Wehr, Germany

Получить дополнительную информацию о препарате, а также направить претензии и информацию о нежелательных явлениях можно по следующему адресу в России:

ООО «Новартис Фарма»

125315, г. Москва, Ленинградский проспект, дом 72, корпус 3

тел. (495) 967 12 70;

факс (495) 967 12 68.



Лахтанова А.И.

Руководитель отдела регистрации
ООО «Новартис Фарма»