МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Джадену

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

Новартис Фарма Продакшнз ГмбХ, Германия

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003935- 280917
СОГЛАСОВАНО

Изменение №1

Дата внесения изменения с «_____» 280917 20_____ г.

Старая редакция	**Новая редакция**
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-	**Фармакологические свойства** ***Механизм действия*** 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. ***Фармакодинамические эффекты*** В исследовании обмена железа у взрослых пациентов с β-

Старая редакция	Новая редакция
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.	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 **0,119** 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).	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	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

Старая редакция	Новая редакция
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	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 **СЖП**, 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 **СЖП**, динамика концентрации ферритина в сыворотке крови может являться критерием для оценки эффективности терапии.

Старая редакция	Новая редакция
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	

Старая редакция	Новая редакция
дефразирокса и дефероксамина соответственно. При применении дефразирокса 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 дефразирокса 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 дефразироксом 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 дефразирокса предотвращал накопление железа в сердце (значение Т2* сохранялось на	У пациентов с перегрузкой железом и поражением миокарда (Т2* <20 мс) лечение дефразироксом 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 дефразирокса предотвращал накопление железа в сердце (значение Т2* сохранялось на

Старая редакция	Новая редакция
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	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*** **Таблетки,** покрытые пленочной оболочкой **(препарат Джадену), являются** лекарственной формой деферазирокса с большей биодоступностью по сравнению с **деферазироксом в лекарственной форме диспергируемые таблетки (препарат Эксиджад®). Деферазирокс в дозировке 360 мг в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой (препарат Джадену), эквивалентен дозировке**

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
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	**деферазирокса 500 мг в форме диспергируемых таблеток (препарат Эксиджад®)** в отношении площади под кривой «концентрация–время» (AUC), определяемой натощак. Максимальная концентрация (C_{max}) увеличивалась на 30%, 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

Старая редакция	Новая редакция
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.	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	*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.	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	*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%.	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 **колестирамин** после однократного приема деферазирокса, AUC деферазирокса снижалась на 45%.
Деферазирокс подвергается глюкуронированию главным образом с помощью UGT1A1 (уридиндифосфатглюкуронилтрансферазы (УГТ) семейства 1,	Деферазирокс подвергается глюкуронированию главным образом с помощью UGT1A1 (уридиндифосфатглюкуронилтрансферазы (УГТ) семейства 1, полипептид А1) и в меньшей степени - UGT1A3 (УГТ

Старая редакция	Новая редакция
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	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 почек фармакокинетика деферазирокса не изучена. Средняя AUC

Старая редакция	Новая редакция
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.	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 **(ВГН)** не оказывает влияния на фармакокинетику деферазирокса.
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	**Применение при беременности и в период грудного вскармливания** ***Беременность*** Клинических данных по применению деферазирокса во время беременности нет. В **доклинических исследованиях на животных** показана некоторая репродуктивная токсичность препарата в дозах, токсичных для материнского организма. Потенциальный риск для человека неизвестен. Не следует применять препарат Джадену у беременных

Старая редакция	Новая редакция
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.	женщин, за исключением случаев крайней необходимости. ***Фертильность*** **В доклинических исследованиях на животных деферазирокс не оказывал влияния на фертильность, в том числе в токсических дозах.** ***Грудное вскармливание*** В **доклинических** исследованиях **на** 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, **продолжать грудное вскармливание** не рекомендовано.
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	**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 3-х лет, таблетку рекомендовано раздробить и получившимся порошком посыпать мягкую пищу, например, йогурт или яблочный соус (пюре). Получившийся порошок

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
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. <u>**Хроническая посттрансфузионная перегрузка железом**</u> 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	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. **C_{max} деферазирокса в виде таблеток, покрытых пленочной оболочкой, существенного возрастает (на 29%) при применении с пищей с высоким содержанием жиров**. <u>**Хроническая посттрансфузионная перегрузка железом**</u> Терапию препаратом Джадену рекомендуется начинать после трансфузии приблизительно 20 единиц (около 100 мл/кг) **эритроцитной** 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 **до дозировки** целой таблетки. Целью терапии хелаторами железа является выведение железа, поступившего с трансфузиями **эритроцитной** массы, и, при необходимости, снижение содержания железа в организме. Решение о выведении накопленного железа следует принимать индивидуально, основываясь на оценке ожидаемой пользы и рисков хелаторной терапии. Препарат Джадену, таблетки, покрытые пленочной

<table>
<tr><th>СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ</th><th>НОВАЯ РЕДАКЦИЯ</th></tr>
<tr><td>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.</td><td>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 до дозировки целой таблетки, покрытой пленочной оболочкой.
При замене терапии препаратом Джадену на терапию препаратом Эксиджад®, дозу деферазирокса необходимо увеличить на 40% и округлить до дозировки целой диспергируемой таблетки.</td></tr>
<tr><td>Таблица 1. Дозирование в терапии хронической посттрансфузионной перегрузки железом<table><tr><th></th><th>Джадену, таблетки, покрытые пленочной оболочкой</th><th>Эксиджад®, диспергируемые таблетки</th></tr><tr><td>Начальная доза</td><td>14 мг/кг/сут</td><td>20 мг/кг/сут</td></tr><tr><td>Альтернативная начальная доза</td><td>7 мг/кг/сут
21 мг/кг/сут</td><td>10 мг/кг/сут
30 мг/кг/сут</td></tr><tr><td>Подбор дозы</td><td>3,5-7 мг/кг/сут</td><td>5-10 мг/кг/сут</td></tr><tr><td>Максимальная доза</td><td>28 мг/кг/сут</td><td>40 мг/кг/сут</td></tr></table></td><td></td></tr>
<tr><td>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</td><td>Начальная доза
Рекомендуемая начальная суточная доза препарата Джадену составляет 14 мг/кг массы тела.
Для пациентов, получающих трансфузии эритроцитной массы в объеме более 14 мл/кг/месяц (приблизительно более</td></tr>
</table>

Старая редакция	Новая редакция
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).	4-х единиц крови в месяц для взрослых) с целью уменьшения содержания железа в организме возможно применение **альтернативной** начальной суточной дозы 21 мг/кг. Для пациентов, получающих менее 7 мл/кг/месяц **эритроцитной** массы (приблизительно менее 2-х единиц крови в месяц для взрослых), с целью поддержания нормального содержания железа в организме может быть рассмотрено применение **альтернативной** начальной суточной дозы 7 мг/кг. Для пациентов с хорошим клиническим эффектом **дефероксамина** 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). **Рекомендованные дозы деферазирокса в зависимости от лекарственной формы у пациентов с посттрансфузионной перегрузкой железом представлены в таблице 1.** **Коррекция дозы при смене терапии дефероксамином на терапию деферазироксом в разных лекарственных формах у пациентов с посттрансфузионной перегрузкой железом при хорошем клиническом эффекте**

Старая редакция	Новая редакция
	дефероксамина представлена в таблице 3.
Подбор дозы	***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).	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 неэффективности лечения препаратом в дозе 21 мг/кг массы тела (концентрация ферритина сыворотки сохраняется на уровне ≥2500 мкг/л), следует **рассмотреть возможность увеличения дозы** до 28 мг/кг массы тела. **В настоящее время долгосрочные данные по безопасности и эффективности применения деферазирокса в форме диспергируемых таблеток в дозах свыше 30 мг/кг ограничены (наблюдение 264 пациентов в среднем в течение года после увеличения дозы). При недостаточном контроле гемосидероза при применении препарата Джадену в дозах, превышающих 21 мг/кг массы тела**
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.	

Старая редакция	Новая редакция
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.	**дальнейшее увеличение дозы (максимально до 28 мг/кг массы тела) может не привести к адекватному контролю; следует рассмотреть возможность применения альтернативных методов лечения. При отсутствии удовлетворительного контроля при применении доз свыше 21 мг/кг массы тела, не следует поддерживать терапию в указанных дозах, необходимо рассмотреть возможность перехода на альтернативные методы терапии.** Не рекомендуется применение дозы более 28 мг/кг, поскольку опыт применения препарата в более высоких дозах ограничен. **У пациентов, получающих дозы свыше 21 мг/кг массы тела, по достижении контроля (например, концентрация ферритина сыворотки крови устойчиво сохраняется на уровне менее 2500 мкг/л с тенденцией к снижению на протяжении времени) следует рассмотреть возможность уменьшения дозы препарата с шагом 3,5-7 мг/кг массы тела.** 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.

<table>
<tr><th>СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ</th><th>НОВАЯ РЕДАКЦИЯ</th></tr>
<tr><td></td><td>При уменьшении концентрации 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.</td></tr>
<tr><td></td><td>Таблица 1. Рекомендованные дозы деферазирокса в зависимости от лекарственной формы у пациентов с посттрансфузионной перегрузкой железом
<table>
<tr><th></th><th>Эксиджад®, диспергируемые таблетки</th><th>Джадену, таблетки, покрытые пленочной оболочкой</th><th>Объем трансфузии</th><th>Концентрация ферритина в сыворотке крови</th></tr>
<tr><td>Стартовая доза</td><td>20 мг/кг в сутки</td><td>14 мг/кг в сутки</td><td>После трансфузии 20 единиц эритроцитной массы (около 100 мл/кг)</td><td>>1000 мкг/мл</td></tr>
<tr><td>Альтернативная стартовая доза</td><td>30 мг/кг в сутки</td><td>21 мг/кг в сутки</td><td>>14 мл/кг эритроцитной массы в месяц (около >4 единиц в месяц для взрослых)</td><td></td></tr>
</table></td></tr>
</table>

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ				
		10 мг/кг в сутки	7 мг/кг в сутки	<7 мл/кг эритроцитной массы в месяц (около <2 единиц эритроцитной массы в месяц для взрослых)	
	Доза для пациентов с хорошим клиническим эффектом деферокса мина	Половина от величины дозы деферокса мина	Одна треть от величины дозы деферокса мина		
	Частота выполнения контрольных анализов крови	ежемесячно			
	Целевой диапазон концентрация ферритина в плазме крови	500-1000 мкг/мл			
	Коррекция дозы				
	Шаг для коррекции каждые 3-6 месяцев	Увеличение дозы			
		5-10 мг/кг в сутки до 40 мг/кг в сутки	3,5 - 7 мг/кг в сутки до 28 мг/кг в сутки		>2500 мкг/л
		Уменьшение дозы			
		5-10 мг/кг в сутки до достижения цели терапии	3,5 -7 мг/кг в сутки		
		У пациентов, получающих дозы >30 мг/кг в	У пациентов, получающих дозы >21 мг/кг в		<2500 мкг/л

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
	сутки **сутки** **При достижении целевой концентрации ферритина в сыворотке крови** **500-1000 мкг/л** **Максимальная доза** **40 мг/кг в сутки** **28 мг/кг в сутки** **Прерывание терапии** **<500 мкг/мл**
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	**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). **Определение СЖП является предпочтительным способом оценки тяжести перегрузки железом. У пациентов с неизвестной величиной СЖП** 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. **Для пациентов, получающих терапию деферазироксом в лекарственной форме диспергируемые таблетки (препарат Эксиджад®) при переводе на прием деферазирокса в виде таблеток,**

<table>
<tr><th>СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ</th><th>НОВАЯ РЕДАКЦИЯ</th></tr>
<tr><td>оболочкой.

Соответствие доз обеих форм выпуска представлено в таблице 2.</td><td>покрытых пленочной оболочкой (препарат Джадену), дозу необходимо снизить на 30% и округлить до дозировки целой таблетки, покрытой пленочной оболочкой.
Для пациентов, получающих терапию деферазироксом в лекарственной форме таблетки, покрытые пленочной оболочкой (препарат Джадену), при переводе на прием деферазирокса в виде диспергируемых таблеток (препарат Эксиджад®), дозу деферазикрокса следует увеличить на 40% и округлить до дозировки целой диспергируемой таблетки.</td></tr>
<tr><td>Таблица 2. Дозирование в терапии хронической нетрансфузионной перегрузки железом у пациентов с талассемией<table><tr><td></td><td>Джадену, таблетки, покрытые пленочной оболочкой</td><td>Эксиджад®, диспергируемые таблетки</td></tr><tr><td>Начальная доза</td><td>7 мг/кг/сут</td><td>10 мг/кг/сут</td></tr><tr><td>Подбор дозы</td><td>3,5-7 мг/кг/сут</td><td>5-10 мг/кг/сут</td></tr><tr><td>Максимальная доза</td><td>14 мг/кг/сут</td><td>20 мг/кг/сут</td></tr></table></td><td></td></tr>
<tr><td>Начальная доза
Рекомендуемая начальная суточная доза препарата Джадену составляет 7 мг/кг массы тела.</td><td>Начальная доза
Рекомендуемая начальная суточная доза препарата Джадену составляет 7 мг/кг массы тела.
Рекомендованные дозы деферазирокса в зависимости от</td></tr>
</table>

Старая редакция	Новая редакция
	лекарственной формы у пациентов с нетрансфузионной перегрузкой железом с талассемией представлены в таблице 2. **Коррекция дозы при смене терапии дефероксамином на терапию деферазироксом в разных лекарственных формах у пациентов с нетрансфузионной перегрузкой железом с талассемией при хорошем клиническом эффекте на терапию дефероксамином представлена в таблице 3.**
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.	***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 **указанной дозе**). У пациентов с концентрацией ферритина сыворотки крови ≤2000 мкг/л без определения СЖП доза препарата Джадену не

<table>
<tr><th>Старая редакция</th><th>Новая редакция</th></tr>
<tr><td>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.</td><td>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. Нет данных о возобновлении терапии у пациентов с повторным накоплением железа после достижения удовлетворительного уровня содержания железа в организме, в связи с чем повторное возобновление терапии не может быть рекомендовано.</td></tr>
<tr><td></td><td>Таблица 2. Рекомендованные дозы деферазирокса в зависимости от лекарственной формы при лечении нетрансфузионной перегрузки железом у пациентов с талассемией
<table>
<tr><th></th><th>Эксиджад®, диспергируемые таблетки</th><th>Джадену, таблетки, покрытые пленочной оболочкой</th><th>СЖП</th><th></th><th>Концентрация ферритина сыворотки крови</th></tr>
<tr><td>Стартовая доза</td><td>10 мг/кг в сутки</td><td>7 мг/кг в сутки</td><td>≥5 мг Fe/г сухого веществ</td><td>или</td><td>>800 мкг/л</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

Старая редакция	Новая редакция					
				а печени		
	Коррекция дозы					
	Шаг для коррекции каждые 3-6 месяцев		Увеличение дозы			
		5-10 мг/кг в сутки	3,5-7 мг/кг в сутки	≥7 мг Fe/г сухого вещества печени	или	>2000 мкг/л
		Уменьшение дозы				
		5-10 мг/кг в сутки	3,5-7 мг/кг в сутки	<7 мг Fe/г сухого вещества печени	или	≤2000 мкг/л
	Максимальная доза	20 мг/кг в сутки	14 мг/кг в сутки			
		10 мг/кг в сутки	7 мг/кг в сутки	Не определено	и	≤2000 мкг/л
	Прерывание терапии			<3 мг Fe/г сухого вещества печени	или	<300 мкг/л

<table>
<tr><th>Старая редакция</th><th>Новая редакция</th></tr>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td>Возобновление терапии</td><td></td><td></td><td>Не рекомендовано</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td></td><td>Таблица 3. Коррекция дозы при смене терапии дефероксамином на терапию деферазироксом в разных лекарственных формах у пациентов с посттрансфузионной перегрузкой железом и нетрансфузионной перегрузкой железом при хорошем клиническом эффекте дефероксамина
<table>
<tr><th>Доза дефероксамина</th><th>Суточная доза деферазирокса в виде препарата Эксиджад® диспергируемые таблетки</th><th>Суточная доза деферазирокса в виде препарата Джадену, таблетки, покрытые пленочной оболочкой</th></tr>
<tr><td>10 мг/кг</td><td>5 мг/кг</td><td>3,5 мг/кг</td></tr>
<tr><td>20 мг/кг</td><td>10 мг/кг</td><td>7 мг/кг</td></tr>
<tr><td>30 мг/кг</td><td>15 мг/кг</td><td>10,5 мг/кг</td></tr>
<tr><td>40 мг/кг</td><td>20 мг/кг</td><td>14 мг/кг</td></tr>
<tr><td>50 мг/кг</td><td>25 мг/кг</td><td>17,5 мг/кг</td></tr>
<tr><td>60 мг/кг</td><td>30 мг/кг</td><td>21 мг/кг</td></tr>
<tr><td>Не рекомендовано в соответствии с инструкцией по применению дефероксамина</td><td>35 мг/кг</td><td>24,5 мг/кг</td></tr>
<tr><td>Не рекомендовано в соответствии с инструкцией по применению дефероксамина</td><td>40 мг/кг</td><td>28 мг/кг</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>Пациенты в возрасте ≥65 лет
Для пациентов данной категории не требуется коррекции</td><td>Пациенты в возрасте ≥65 лет
Для пациентов данной категории не требуется коррекции</td></tr>
</table>

Старая редакция	Новая редакция
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.	режима дозирования. Поскольку в клинических исследованиях у пациентов в возрасте ≥65 лет отмечалось повышение частоты **НР (нежелательных реакций)** по сравнению с пациентами в возрасте менее 65 лет, у пациентов данной категории следует проводить тщательный контроль **НР** и при необходимости снижать дозу препарата.
Дети и подростки (от 2 до 17 лет)	*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.	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»*).	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	*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.	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.

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
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.	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* **Применение деферазирокса у пациентов с нарушением функции печени было изучено в клинических исследованиях**. 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-	**ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ** У пациентов с хронической посттрансфузионной перегрузкой железом наиболее частые **НР**, о которых сообщалось при длительной терапии деферазироксом в виде диспергируемых таблеток у взрослых и детей, включают в себя: нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (**ЖКТ,** 26%), **главным**

Старая редакция	Новая редакция
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	**образом** 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 **увеличение** 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 **ВГН**, позволяющее предположить развитие гепатита. В клиническом исследовании у пациентов с талассемией и

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
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).	перегрузкой железом, в котором пациенты получали деферазирокс в виде диспергируемых таблеток в дозе 10 мг/кг массы тела, наиболее частыми **НР** были диарея (9,1%), кожная сыпь (9,1%), тошнота (7,3%). **Увеличение** концентрации креатинина в сыворотке крови и снижение клиренса креатинина отмечалось в 5,5% и 1,8% случаев соответственно. **Увеличение** активности «печеночных» трансаминаз более чем в 2 раза по сравнению с исходными показателями и более чем в 5 раз выше **ВГН** 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 **НР** 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 (**поскольку информация о данных НР получена методом спонтанных сообщений точно оценить частоту**

Старая редакция	Новая редакция
	встречаемости и причинно-следственную связь с препаратом не всегда представляется возможным, в связи с чем для данных реакций указано *«частота неизвестна»*).
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 со стороны иммунной системы:* частота неизвестна - реакции гиперчувствительности (включая анафилактические реакции и ангионевротический отек).
Нарушения психики: нечасто – тревога, нарушения сна.	*Нарушения психики:* нечасто – тревога, нарушения сна.
Нарушения со стороны нервной системы: часто – головная боль; нечасто – головокружение.	*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 зрения:* нечасто - катаракта, макулопатия; редко – неврит зрительного нерва.
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: нечасто – потеря слуха.	*Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения:* нечасто – **глухота.**
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: нечасто – боли в гортани и глотке.	*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* нечасто – **боль** в гортани.
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;	*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

Старая редакция	Новая редакция
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.	двенадцатиперстной кишки, гастрит, **острый панкреатит**; редко – эзофагит; частота неизвестна – язвенное поражение органов **ЖКТ** с перфорацией. *Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:* 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, **токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла)**. *Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:* частота неизвестна – острый некроз почечных канальцев, острая почечная недостаточность (в большинстве случаев наблюдалось повышение концентрации креатинина сыворотки крови ≥2 раз выше **ВГН**, после прекращения терапии препаратом обычно отмечалась нормализация данного показателя), тубулоинтерстициальный нефрит.

Старая редакция	Новая редакция
	Лабораторные и инструментальные данные: **очень часто – увеличение концентрации креатинина в сыворотке крови; часто – увеличение активности «печеночных» трансаминаз, протеинурия; нечасто – тубулопатия (приобретенный синдром Фанкони), глюкозурия.**
Общие расстройства и нарушения в месте введения: нечасто – повышение температуры тела, отеки, ощущение усталости.	*Общие расстройства и нарушения в месте введения:* нечасто – повышение температуры тела, отеки, ощущение усталости.
	В исследовании безопасности 173 пациента взрослого и детского возраста с посттрансфузионной перегрузкой железом и миелодиспластическим синдромом получали деферазирокс в течение 24 недель в виде диспергируемых таблеток (препарат Эксиджад®) и в виде таблеток, покрытых пленочной оболочкой (препарат Джадену). Профиль безопасности деферазирокса в обеих лекарственных формах был схожим.
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.	***Цитопения*** 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 **явлениями** и

Старая редакция	Новая редакция
	применением препарата не выявлена. ***Панкреатит*** **Зарегистрированы случаи острого панкреатита, который развивался как на фоне билиарных нарушений, так и без документально подтвержденных билиарных нарушений.**
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).	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). **В пятилетнем наблюдательном исследовании у 267 детей от 2 до 6 лет с посттрансфузионной перегрузкой железом,**

Старая редакция	Новая редакция
Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, ***сообщите об этом врачу.***	**получавших деферазирокс, непредвиденных данных по безопасности, НР и отклонений лабораторных показателей зарегистрировано не было. Увеличение концентрации креатинина в сыворотке крови >33% выше ВГН по результатам как минимум двух последовательных исследований наблюдалось в 3,1% случаев. Увеличение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) в 5 и более раз выше ВГН наблюдалось в 4,3% случаев. Наиболее часто встречались такие побочные явления как увеличение активности АЛТ (21,1%), увеличение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ, 11,9%), рвота (5,4%), кожная сыпь (5,0%), увеличение концентрации креатинина в крови (3,8%), боль в животе (3,1%) и диарея (1,9%). Влияния на общее развитие и рост детей отмечено не было.** *Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции,* ***сообщите об этом врачу.***
Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия ***Лекарственные средства, способные понижать***	**Взаимодействие с другими лекарственными средствами** ***Лекарственные средства, способные снижать системную***

Старая редакция	Новая редакция
системную экспозицию деферазирокса	***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.	У здоровых добровольцев при однократном применении деферазирокса в дозе 30 мг/кг в виде диспергируемых таблеток одновременно с **мощным индуктором** УГТ, рифампицином (повторный прием по 600 мг в день), отмечалось снижение системной биодоступности **деферазирокса** 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 **мощными** индукторами УГТ, основываясь на клиническом ответе на терапию.
Холестирамин значительно снижает биодоступность деферазирокса (вероятно, из-за уменьшения энтерогепатической рециркуляции).	**Колестирамин** 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	

Старая редакция	Новая редакция
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***	***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%. **В клинической практике данный эффект может быть более выраженным. Таким образом, в связи с возможностью снижения эффективности** следует с осторожностью применять препарат Джадену вместе с препаратами, метаболизирующимися с участием **изофермента** CYP3A4 (например, циклоспорином, симвастатином, гормональными контрацептивами, бепридилом, эрготамином). ***Взаимодействие с репаглинидом и другими лекарственными средствами, метаболизирующимися с***

Старая редакция	Новая редакция
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.	***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 **увеличение** AUC и C_{max} последнего на 131% и 62% соответственно. Поскольку взаимодействие деферазирокса с **репаглинидом** в дозе **выше** 0,5 мг не изучено, **следует избегать одновременного применения деферазирокса** с репаглинидом. **При необходимости одновременного применения деферазирокса с репаглинидом следует тщательно контролировать концентрацию глюкозы в крови. Нельзя исключать возможность лекарственного взаимодействия деферазирокса с другими субстратами изофермента CYP2C8, например 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,	***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),

Старая редакция	Новая редакция
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	отмечалось **увеличение** 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. 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. Специальных исследований по одновременному применению препарата Джадену с алюминийсодержащими антацидными препаратами не проводилось. Хотя деферазирокс обладает

Старая редакция	Новая редакция
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.	более низким сродством к алюминию, чем к железу, препарат Джадену не следует применять одновременно с алюминийсодержащими антацидными препаратами. **Профиль безопасности деферазирокса при его применении в комбинации с другими хелаторами железа (дефероксамин, деферипрон) в клинических исследованиях, в пострегистрационном периоде или по данным опубликованной литературы был сопоставим с таковым при применении в монотерапии.** 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 **нежелательных явлений** со стороны ЖКТ (кровотечений, язвенных поражений), необходимо с осторожностью применять препарат Джадену у пациентов, получающих вышеуказанные препараты.
Особые указания	Особые указания **Терапию препаратом Джадену должен проводить врач,**

Старая редакция	Новая редакция
	имеющий опыт лечения хронической посттрансфузионной перегрузки железом, только после оценки возможного риска и пользы хелаторной терапии.
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.	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	*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	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 **ЖКТ** с летальным исходом, особенно у пациентов пожилого возраста с тяжелыми гематологическими онкологическими

Старая редакция	Новая редакция
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.	заболеваниями и/или низким количеством тромбоцитов. У некоторых пациентов отмечалось множественное язвенное поражение органов **ЖКТ**. Врачу и пациенту следует сохранять особую настороженность в отношении симптомов язвенного поражения желудка или двенадцатиперстной кишки, а также признаков кровотечения из **органов** ЖКТ. При подозрении на развитие желудочно-кишечного кровотечения следует провести соответствующие диагностические и лечебные мероприятия. Получены также сообщения о случаях язвенного поражения органов **ЖКТ** 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. **Данное явление было отмечено**

Старая редакция	Новая редакция
	как у взрослых, так и у детей с хронической перегрузкой железом в течение первого года терапии препаратом. В исследовании, оценивавшем отдаленное влияние деферазирокса на функцию почек с участием тех же пациентов через 13 лет, подтвержден непрогрессирующий характер данных изменений.
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.	Примерно у одной трети пациентов концентрация креатинина оставалась повышенной, несмотря на уменьшение дозы или прекращение приема препарата. **В некоторых случаях** при применении деферазирокса в пострегистрационном периоде **нарушение функции почек приводило к развитию почечной недостаточности, требующей временного или постоянного диализа, в том числе с летальным исходом, однако связь с применением деферазирокса не установлена.**
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	У взрослых пациентов суточную дозу препарата Джадену следует уменьшить на 7 мг/кг, если при двух последовательных исследованиях **увеличение** концентрации креатинина в сыворотке крови составляет более 33% по сравнению со средними показателями до лечения, **и** расчетный КК (клиренс креатинина) достигает показателей меньше нижней границы нормы (**НГН,** менее 90 мл/мин) при отсутствии связи с иными причинами, кроме применения препарата. У детей дозу препарата следует

Старая редакция	Новая редакция
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	уменьшить на 7 мг/кг, если расчетный КК достигает показателей меньше **НГН** (менее 90 мл/мин) **и**/или при двух последовательных исследованиях концентрация креатинина в плазме крови превышает **возрастную ВГН**. **В случае, если после уменьшения дозы препарата концентрация** креатинина в сыворотке крови **сохраняется** повышенной **на** ≥33% **от средних показателей** до лечения и/или расчетный КК в сыворотке крови достигает показателей меньше **НГН,** 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

Старая редакция	Новая редакция
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.	плазме крови еженедельно после начала терапии или изменения дозы препарата Джадену, а затем ежемесячно. При применении препарата Джадену следует ежемесячно контролировать уровень протеинурии. **Следует рассмотреть возможность уменьшения дозы препарата или прерывания терапии при выявлении отклонений от нормы показателей канальцевой функции почек и/или по клиническим показаниям:** **- протеинурия (показатель следует определять перед началом терапии и далее ежемесячно);** **- глюкозурия у пациентов без сахарного диабета, снижение содержания калия в сыворотке крови, фосфатов, магния или солей мочевой кислоты, фосфатурия или аминоацидурия (показатели следует контролировать по необходимости).** **В случае если, несмотря на уменьшение дозы или прекращение приема препарата, концентрация креатинина в сыворотке крови остается значительно повышенной и сопровождается стойким нарушением какого-либо другого показателя функции почек (например, протеинурия, синдромом Фанкони), следует направить пациента к нефрологу для проведения консультации и последующего специализированного**

<table>
<tr><th>СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ</th><th>НОВАЯ РЕДАКЦИЯ</th></tr>
<tr><td>При развитии диареи и/или рвоты на фоне терапии препаратом Джадену следует обеспечить адекватную гидратацию пациентов.</td><td>обследования (например, биопсии почек).
При развитии диареи и/или рвоты на фоне терапии препаратом Джадену следует обеспечить адекватную гидратацию пациента.
При применении деферазирокса в пострегистрационном периоде были описаны случаи развития метаболического ацидоза. В большинстве случаев состояние развивалось у пациентов с нарушением функции почек, дисфункцией проксимальных почечных канальцев (синдром Фанкони) или диареей, а также состояниями, осложнением которых является нарушение кислотно-щелочного баланса. У таких пациентов по клиническим показаниям следует контролировать кислотно-щелочной баланс. При развитии метаболического ацидоза следует рассмотреть возможность отмены терапии препаратом.</td></tr>
<tr><td></td><td>Таблица 4. Рекомендации по контролю функции почек
<table>
<tr><td></td><td>Концентрация креатинина в сыворотке крови</td><td></td><td>КК</td></tr>
<tr><td>Перед началом терапии</td><td>Дважды (2 раза)</td><td>и/ или</td><td>Дважды (2 раза)</td></tr>
<tr><td>Применение противопоказано</td><td>Превышение возрастной ВГН >2 раза</td><td>или</td><td><60 мл/мин</td></tr>
<tr><td>Дальнейший контроль</td><td>Ежемесячно</td><td>и/ или</td><td>Ежемесячно</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">В связи с повышенным риском развития осложнений у пациентов с ранее</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ</th><th>НОВАЯ РЕДАКЦИЯ</th></tr>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td></td><td colspan="3">диагностированным нарушением функции почек, или пациентов, получающих препараты, оказывающие отрицательное влияние на функцию почек, в первый месяц после начала терапии или после коррекции терапии (в т.ч. смена лекарственной формы) контроль следует продолжить:</td></tr>
<tr><td></td><td>Еженедельно</td><td>и/ или</td><td>Еженедельно</td></tr>
<tr><td colspan="4">Следует уменьшить суточную дозу деферазирокса на 10 мг/кг в виде диспергируемых таблеток (препарат Эксиджад®) или на 7 мг/кг в виде таблеток, покрытых пленочной оболочкой (препарат Джадену) при выявлении нижеуказанных отклонений показателей функции почек в двух повторных определениях при отсутствии связи с иными причинами, кроме применения препарата:</td></tr>
<tr><td>Взрослые</td><td>>33% по сравнению со средними показателями до лечения (без прогрессирования)</td><td>и</td><td><НГН (<90 мл/мин)</td></tr>
<tr><td>Дети</td><td>> возрастной ВГН</td><td>и/ или</td><td><НГН (<90 мл/мин)</td></tr>
<tr><td colspan="4">Следует прервать терапию в случае, если после уменьшения дозы:</td></tr>
<tr><td>Взрослые и дети</td><td>Сохраняется >33% по сравнению со средними показателями до лечения</td><td>и/ или</td><td><НГН (<90 мл/мин)</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>Нарушение функции печени
Лечение деферазироксом проводилось только у пациентов со значениями активности «печеночных» трансаминаз, превышающими верхнюю границу нормы не более чем в 5</td><td>Нарушение функции печени
Лечение деферазироксом проводилось только у пациентов со значениями активности «печеночных» трансаминаз, превышающими ВГН не более чем в 5 раз.</td></tr>
</table>

Старая редакция	Новая редакция
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*	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

Старая редакция	Новая редакция
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.	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. **Не рекомендуется возобновлять терапию препаратом у пациентов данной категории в связи с риском развития анафилактического шока.**
Нарушения со стороны кожи Существуют данные о развитии синдрома Стивенса-Джонсона при применении деферазирокса.	*Нарушения со стороны кожи* Существуют данные о развитии синдрома Стивенса-Джонсона **и токсического эпидермального некролиза (синдрома Лайелла)** при применении деферазирокса**. Нельзя исключить риск развития более тяжелых кожных реакций (лекарственной сыпи с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдрома)).** При подозрении на развитие указанного состояния прием препарата следует прекратить незамедлительно; возобновлять терапию препаратом не следует.
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

Старая редакция	Новая редакция
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	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

Старая редакция	Новая редакция
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.	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, **массу тела** и степень полового созревания детей, получающих терапию препаратом. Тяжелая перегрузка железом может приводить к дисфункции сердца. Следует регулярно **контролировать** функцию сердца у пациентов, длительно получающих терапию препаратом Джадену по поводу тяжелой перегрузки железом. **При одновременном применении деферазирокса с гормональными контрацептивами, которые метаболизируются с участием изофермента CYP3A4, возможно снижение эффективности последних.**
Срок годности 2 года.	**Срок годности** **3** года.

Старая редакция	Новая редакция
Препарат не следует применять после окончания срока годности.	Препарат не следует применять после окончания срока годности.

Стародубова М.В.

Менеджер отдела регулирования
обращения лекарственных средств
ООО «Новартис Фарма»