МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Джаден

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

Новартис Фарма Продакшнз ГмбХ, Германия

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003935- 090218
СОГЛАСОВАНО

Изменение №3

Дата внесения изменения с « 090218 » _____ 20____ г.

Старая редакция	Новая редакция
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 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	**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 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

Старая редакция	Новая редакция
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.	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 **сыворотке** 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.	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 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	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 НР были диарея (9,1%), кожная сыпь (9,1%), тошнота (7,3%). Увеличение концентрации креатинина в сыворотке крови и снижение клиренса

Старая редакция	Новая редакция
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 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).	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 **НР** (поскольку информация о данных НР получена методом спонтанных сообщений точно оценить частоту 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).

Старая редакция	Новая редакция
Нарушения психики: нечасто – тревога, нарушения сна. *Нарушения со стороны нервной системы:* часто – головная боль; нечасто – головокружение. *Нарушения со стороны органа зрения:* нечасто - катаракта, макулопатия; редко – неврит зрительного нерва. *Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения:* нечасто – глухота. *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, 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;	*Нарушения психики:* нечасто – тревога, нарушения сна. *Нарушения со стороны нервной системы:* часто – головная боль; нечасто – головокружение. *Нарушения со стороны органа зрения:* нечасто - катаракта, макулопатия; редко – неврит зрительного нерва. *Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения:* нечасто – глухота. *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, 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**, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-**

Старая редакция	Новая редакция
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. *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. 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	**синдром)**; 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. *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. 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

Старая редакция	Новая редакция
дефразирокса в обеих лекарственных формах был схожим. *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 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	дефразирокса в обеих лекарственных формах был схожим. *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 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

Старая редакция	Новая редакция
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, 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*	прогрессирующими гемобластозами и/или при снижении количества тромбоцитов. На фоне терапии препаратом отмечались случаи **развития** почечной тубулопатии (в большинстве случаев у детей и подростков с β-талассемией и концентрацией ферритина сыворотки **крови** <1500 мкг/л). В пятилетнем наблюдательном исследовании у 267 детей от 2 до 6 лет с посттрансфузионной перегрузкой железом, 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*

Старая редакция	Новая редакция
усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, ***сообщите об этом врачу.***	*усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции,* ***сообщите об этом врачу.***
Особые указания Терапию препаратом Джадену должен проводить врач, 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. *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта* При применении препарата как у взрослых, так и у детей возможно развитие таких серьезных осложнений со стороны	**Особые указания** Терапию препаратом Джадену должен проводить врач, 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. *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта* При применении препарата как у взрослых, так и у детей возможно развитие таких серьезных осложнений со стороны

Старая редакция	Новая редакция
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 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	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 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

Старая редакция	Новая редакция
незначительное непрогрессирующее повышение концентрации креатинина в сыворотке крови, обычно в пределах границ нормы. Данное явление было отмечено 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. 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 увеличение концентрации креатинина в сыворотке крови составляет более 33% по сравнению со средними показателями до лечения, и расчетный	незначительное непрогрессирующее повышение концентрации креатинина в сыворотке крови, обычно в пределах границ нормы. Данное явление было отмечено 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.** 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 увеличение концентрации креатинина в сыворотке крови составляет более 33% по сравнению со средними показателями до лечения, и расчетный

Старая редакция	Новая редакция
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 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	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 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 **сыворотке** 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

Старая редакция	Новая редакция
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. 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	терапии. Далее рекомендуется определять концентрацию креатинина в **сыворотке** 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 **сыворотке** 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

Старая редакция	Новая редакция
Фанкони), следует направить пациента к нефрологу для проведения консультации и последующего специализированного 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.	Фанкони), следует направить пациента к нефрологу для проведения консультации и последующего специализированного 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.
Таблица 4. Рекомендации по контролю функции почек | | Концентрация креатинина в сыворотке крови | | КК | | Перед началом терапии | Дважды (2 раза) | и/ или | Дважды (2 раза) | | Применение противопоказано | Превышение возрастной ВГН >2 | или | <60 мл/мин |	*Таблица 4. Рекомендации по контролю функции почек* | | Концентрация креатинина в сыворотке крови | | КК | | Перед началом терапии | Дважды (2 раза) | и/ или | Дважды (2 раза) | | Применение противопоказано | Превышение возрастной ВГН >2 | или | <60 мл/мин |

Старая редакция			
	раза		
Дальнейший контроль	Ежемесячно	и/ или	Ежемесячно
	В связи с повышенным риском развития осложнений у пациентов с ранее 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:		
	Еженедельно	и/ или	Еженедельно
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:			
Взрослые	>33% по сравнению со средними показателями до лечения (без прогрессирования)	и	<НГН (<90 мл/мин)
Дети	> возрастной ВГН	и/ или	<НГН (<90 мл/мин)
Следует прервать терапию в случае, если после уменьшения дозы:			
Взрослые и дети	Сохраняется >33% по сравнению со средними показателями до лечения	и/ или	<НГН (<90 мл/мин)
Нарушение функции печени Лечение деферазироксом проводилось только у пациентов со			

Новая редакция			
	раза		
Дальнейший контроль	Ежемесячно	и/ или	Ежемесячно
	В связи с повышенным риском развития осложнений у пациентов с ранее 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:		
	Еженедельно	и/ или	Еженедельно
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:			
Взрослые	>33% по сравнению со средними показателями до лечения (без прогрессирования)	и	<НГН (<90 мл/мин)
Дети	> возрастной ВГН	и/ или	<НГН (<90 мл/мин)
Следует прервать терапию в случае, если после уменьшения дозы:			
Взрослые и дети	Сохраняется >33% по сравнению со средними показателями до лечения	и/ или	<НГН (<90 мл/мин)
Нарушение функции печени Лечение деферазироксом проводилось только у пациентов со			

Старая редакция	Новая редакция
значениями активности «печеночных» трансаминаз, превышающими ВГН 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).	значениями активности «печеночных» трансаминаз, превышающими ВГН 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).

Старая редакция	Новая редакция
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. 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 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	*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. Не рекомендуется возобновлять терапию препаратом у пациентов данной категории в связи с риском развития анафилактического шока. *Нарушения со стороны кожи* **Получены сообщения о тяжелых кожных нежелательных реакциях, которые могут быть жизнеугрожающими или летальными, включая синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), а также лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдрома). Пациента необходимо обучить распознаванию симптомов и признаков тяжелых кожных лекарственных реакций, а также следует тщательно наблюдать.** При подозрении на развитие указанного состояния прием препарата следует прекратить незамедлительно; возобновлять терапию препаратом не

Старая редакция	Новая редакция
следует. 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	следует. При применении деферазирокса 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

Старая редакция	Новая редакция
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, 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.	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 **5** 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.

Никинен С.В.
Менеджер по регистрации новых препаратов
ООО «Новартис Фарма»