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- 181218
СОГЛАСОВАНО

Изменение № 4

Дата внесения изменения с «_____» 181218 20_____ г.

Старая редакция	**Новая редакция**
Состав: 1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит: *действующее вещество*: деферазирокс – 90/180/360 мг; *вспомогательные вещества*: целлюлоза микрокристаллическая - 53,61/107,22/214,44 мг, кросповидон - 11,34/22,68/45,36 мг, повидон-К30 - 3,65/7,30/14,60 мг, магния стеарат - 2,43/4,86/9,72 мг, кремния диоксид коллоидный - 0,81/1,62/3,24 мг, полоксамер 188 - 0,16/0,32/0,64 мг; *оболочка:* опадрай голубой 00F105007 (гипромеллоза – 3,570 мг, титана диоксид (Е 171) – 0,679 мг, макрогол-4000 – 0,358 мг, тальк –	**Состав:** 1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит: *действующее вещество*: деферазирокс – 90/180/360 мг; *вспомогательные вещества*: целлюлоза микрокристаллическая, кросповидон, повидон-К30, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный, полоксамер 188; *оболочка:* опадрай голубой 00F105007 (гипромеллоза, титана диоксид (Е 171), макрогол-4000, тальк, индигокармин (Е 132))/ опадрай

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

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 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	***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 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 дефероксамина представлена в таблице 3. ***Подбор дозы*** Рекомендуется ежемесячно контролировать концентрацию ферритина в сыворотке крови и при необходимости проводить коррекцию дозы препарата Джадену каждые 3-6 месяцев, исходя из изменения концентрации ферритина в сыворотке крови. Коррекцию дозы следует проводить поэтапно, с шагом 3,5-7 мг/кг массы тела, в соответствии с индивидуальным ответом на терапию и в зависимости от цели проводимой терапии (поддержание или уменьшение содержания железа). При неэффективности лечения препаратом в дозе 21 мг/кг массы тела (концентрация ферритина сыворотки сохраняется на уровне ≥2500 мкг/л), 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 дальнейшее увеличение дозы (максимально до 28 мг/кг массы	терапию деферазироксом в разных лекарственных формах у пациентов с посттрансфузионной перегрузкой железом при хорошем клиническом эффекте дефероксамина представлена в таблице 3. ***Подбор дозы*** Рекомендуется ежемесячно контролировать концентрацию ферритина в сыворотке крови и при необходимости проводить коррекцию дозы препарата Джадену каждые 3-6 месяцев, исходя из изменения концентрации ферритина в сыворотке крови. Коррекцию дозы следует проводить поэтапно, с шагом 3,5-7 мг/кг массы тела, в соответствии с индивидуальным ответом на терапию и в зависимости от цели проводимой терапии (поддержание или уменьшение содержания железа). При неэффективности лечения препаратом в дозе 21 мг/кг массы тела (концентрация ферритина сыворотки сохраняется на уровне ≥2500 мкг/л), 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 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. 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	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. При уменьшении концентрации ферритина в сыворотке крови **стабильно** 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.

Таблица 1. Рекомендованные дозы деферазирокса в зависимости от лекарственной формы у пациентов с посттрансфузионной перегрузкой железом

	Эксиджад®, диспергируемые таблетки	Джадену, таблетки, покрытые пленочной оболочкой	Объем трансфузии	Концентрация ферритина в сыворотке крови
Стартовая доза	20 мг/кг в сутки	14 мг/кг в сутки	После трансфузии 20 единиц эритроцитной массы (около 100 мл/кг)	>1000 мкг/мл
Альтернативная стартовая доза	30 мг/кг в сутки	21 мг/кг в сутки	>14 мл/кг эритроцитной массы в месяц (около >4 единиц в месяц для взрослых)	
	10 мг/кг в сутки	7 мг/кг в сутки	<7 мл/кг эритроцитной	

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.

Таблица 1. Рекомендованные дозы деферазирокса в зависимости от лекарственной формы у пациентов с посттрансфузионной перегрузкой железом

	Эксиджад®, диспергируемые таблетки	Джадену, таблетки, покрытые пленочной оболочкой	Объем трансфузии	Концентрация ферритина в сыворотке крови
Стартовая доза	20 мг/кг в сутки	14 мг/кг в сутки	После трансфузии 20 единиц эритроцитной массы (около 100 мл/кг)	>1000 мкг/мл
Альтернативная стартовая доза	30 мг/кг в сутки	21 мг/кг в сутки	>14 мл/кг эритроцитной массы в месяц (около >4 единиц в месяц для взрослых)	
	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 дефероксамина	Половина от величины дозы дефероксамина	Одна треть от величины дозы дефероксамина		
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 сутки	У пациентов, получающих дозы		<2500 мкг/л

			массы в месяц (около <2 единиц эритроцитной массы в месяц для взрослых)	
Доза для пациентов с хорошим клиническим эффектом дефероксамина	Половина от величины дозы дефероксамина	Одна треть от величины дозы дефероксамина		
Частота выполнения контрольных анализов крови	ежемесячно			
Целевой диапазон **концентрации** 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 сутки	У пациентов, получающих дозы		<2500 мкг/л

		>21 мг/кг в 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). 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

		>21 мг/кг в 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). 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, 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. *Начальная доза* Рекомендуемая начальная суточная доза препарата Джадену составляет 7 мг/кг массы тела. Рекомендованные дозы деферазирокса в зависимости от 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	на прием деферазирокса в виде таблеток, 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 **деферазирокса** следует увеличить на 40% и округлить до дозировки целой диспергируемой таблетки. *Начальная доза* Рекомендуемая начальная суточная доза препарата Джадену составляет 7 мг/кг массы тела. Рекомендованные дозы деферазирокса в зависимости от 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 указанной дозе). У пациентов с концентрацией ферритина сыворотки крови ≤2000 мкг/л без определения СЖП доза препарата Джадену не должна превышать 7 мг/кг массы тела. У пациентов, получающих терапию в дозе более 7 мг/кг массы тела, рекомендовано снижать дозу препарата Джадену до достижения СЖП ≤7 мг Fe/г сухого вещества печени или концентрации ферритина ≤2000 мкг/л. Терапия препаратом Джадену должна быть окончена при достижении СЖП <3 мг Fe/г сухого вещества печени или концентрации ферритина <300 мкг/л. 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. *Таблица 2. Рекомендованные дозы деферазирокса в зависимости от лекарственной формы при лечении*	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 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. *Таблица 2. Рекомендованные дозы деферазирокса в зависимости от лекарственной формы при лечении*

нетрансфузионной перегрузки железом у пациентов с талассемией

	Эксиджад®, диспергируемые таблетки	Джадену, таблетки, покрытые пленочной оболочкой	СЖП		Концентрация ферритина сыворотки крови
Стартовая доза	10 мг/кг в сутки	7 мг/кг в сутки	≥5 мг Fe/г сухого вещества печени	или	>800 мкг/л
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

нетрансфузионной перегрузки железом у пациентов с талассемией

	Эксиджад®, диспергируемые таблетки	Джадену, таблетки, покрытые пленочной оболочкой	СЖП		Концентрация ферритина сыворотки крови
Стартовая доза	10 мг/кг в сутки	7 мг/кг в сутки	≥5 мг Fe/г сухого вещества печени	или	>800 мкг/л
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
Возобновление терапии			Не рекомендовано		

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

Доза дефероксамина	Суточная доза деферазирокса в	Суточная доза деферазирокса в

	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
Возобновление терапии			Не рекомендовано		

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

Доза дефероксамина	Суточная доза деферазирокса в	Суточная доза деферазирокса в

	виде препарата Эксиджад® диспергируемые таблетки	виде препарата Джадену, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
10 мг/кг	5 мг/кг	3,5 мг/кг
20 мг/кг	10 мг/кг	7 мг/кг
30 мг/кг	15 мг/кг	10,5 мг/кг
40 мг/кг	20 мг/кг	14 мг/кг
50 мг/кг	25 мг/кг	17,5 мг/кг
60 мг/кг	30 мг/кг	21 мг/кг
Не рекомендовано в соответствии с инструкцией по применению дефероксамина	35 мг/кг	24,5 мг/кг
Не рекомендовано в соответствии с инструкцией по применению дефероксамина	40 мг/кг	28 мг/кг

Пациенты в возрасте ≥65 лет

Для пациентов данной категории не требуется коррекции режима дозирования. Поскольку в клинических исследованиях

	виде препарата Эксиджад® диспергируемые таблетки	виде препарата Джадену, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
10 мг/кг	5 мг/кг	3,5 мг/кг
20 мг/кг	10 мг/кг	7 мг/кг
30 мг/кг	15 мг/кг	10,5 мг/кг
40 мг/кг	20 мг/кг	14 мг/кг
50 мг/кг	25 мг/кг	17,5 мг/кг
60 мг/кг	30 мг/кг	21 мг/кг
Не рекомендовано в соответствии с инструкцией по применению дефероксамина	35 мг/кг	24,5 мг/кг
Не рекомендовано в соответствии с инструкцией по применению дефероксамина	40 мг/кг	28 мг/кг

Пациенты в возрасте ≥65 лет

Для пациентов данной категории не требуется коррекции режима дозирования. Поскольку в клинических исследованиях

у пациентов в возрасте ≥65 лет отмечалось повышение частоты 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.	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.
Не требуется коррекции начальной дозы у пациентов с нарушениями функции почек. Концентрацию креатинина в	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.	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 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	**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 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. 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	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 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. 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

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). *Нарушения психики:* нечасто – тревога, нарушения сна.	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). *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-синдром); частота неизвестна - синдром Стивенса-Джонсона, лейкоцитокластический васкулит, крапивница, алопеция,	*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-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 деферазирокса в обеих лекарственных формах был схожим. *Цитопения* При применении деферазирокса отмечались случаи развития	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 деферазирокса 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.	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	*Панкреатит*
Зарегистрированы случаи острого панкреатита, который развивался как на фоне билиарных нарушений, так и без документально подтвержденных билиарных нарушений.	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.	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.	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 развития почечной тубулопатии (в большинстве случаев у детей и	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 усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции,* ***сообщите об этом врачу.***	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% **и** 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	**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ**

Лекарственные средства, способные снижать системную экспозицию деферазирокса 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. Колестирамин значительно снижает биодоступность деферазирокса (вероятно, из-за уменьшения энтерогепатической рециркуляции). *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	*Лекарственные средства, способные снижать системную экспозицию деферазирокса* 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. Колестирамин значительно снижает биодоступность деферазирокса (вероятно, из-за уменьшения энтерогепатической рециркуляции). *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 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.	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 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 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.	*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 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. ***Взаимодействие с бусульфаном*** **По данным литературных источников, при одновременном применении деферазирокса и бусульфана отмечалось увеличение AUC бусульфана, которое составляло приблизительно от 40 до 150 %. Механизм взаимодействия до конца не изучен. При необходимости совместного применения деферазирокса и бусульфана следует**

	соблюдать осторожность и проводить контроль концентрации бусульфана в плазме крови пациента.
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 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,	*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 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.	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 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	**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 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	следует прекратить. *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта* При применении препарата как у взрослых, так и у детей возможно развитие таких серьезных осложнений со стороны пищеварительной системы, как желудочно-кишечное кровотечение, язвенное поражение желудка и двенадцатиперстной кишки. Отмечались редкие случаи кровотечения из органов 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 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	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 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 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	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 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 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	концентрацию креатинина в сыворотке крови перед началом 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, **протеинурией**, синдромом

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)

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 раза	или	<60 мл/мин
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	и	<НГН (<90 мл/мин)

Применение противопоказано	Превышение возрастной ВГН >2 раза	или	<60 мл/мин
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	и	<НГН (<90 мл/мин)

	лечения (без прогрессирования)		
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 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

	лечения (без прогрессирования)		
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 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). *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	препаратом Джадену в более низкой дозе с последующим постепенным ее повышением. При применении деферазирокса в пострегистрационном периоде отмечены случаи печеночной недостаточности (в том числе с летальным исходом). Хотя в большинстве случаев печеночная недостаточность развивалась у пациентов с сопутствующими заболеваниями (включая цирроз печени), роль деферазирокса в качестве дополнительного или потенцирующего фактора не может быть исключена. Не рекомендуется применять препарат у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью). *Реакции гиперчувствительности* Получены сообщения о развитии реакций гиперчувствительности к деферазироксу (включая анафилактические реакции и ангионевротический отек). В большинстве случаев реакции гиперчувствительности наблюдались в первые месяцы лечения препаратом. При развитии реакций гиперчувствительности тяжелой степени лечение препаратом следует отменить и провести соответствующие лечебные мероприятия. 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 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	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 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 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	исследование глазного дна) перед началом лечения препаратом Джадену и в ходе дальнейшей терапии с регулярными интервалами в 12 месяцев. В случае развития нарушений слуха или зрения следует рассмотреть вопрос об уменьшении дозы или прекращении лечения препаратом. *Гематологические нарушения* При применении препарата следует регулярно проводить определение гематологических показателей. В случае развития цитопении на фоне применения препарата Джадену лечение препаратом следует временно приостановить. После нормализации гематологических показателей терапия препаратом Джадену может быть возобновлена. Применение деферазирокса в виде диспергируемых таблеток у детей с посттрансфузионной перегрузкой железом в течение 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.	с участием изофермента CYP3A4, возможно снижение эффективности последних.

Никинен С.В.
Менеджер по регуляторным проектам
ООО «Новартис Фарма»