

衛署藥輸字第 024603 號

警語: 腎衰竭,肝衰竭及胃腸出[

- Exiade 會告成急性緊衰竭與死亡,特別是併有既有疾病及血液疾病處於惡化期
- 開始治療前應重複兩次測量而清肌胺酸酐濃度及測定肌胺酸酐清除率,之後應 每個月監測豎功能。對於基期豎功能不全或且有增加急性豎衰竭風險因子的病 人,開始治療的第一個月應每调監測血清肌胺酸酐 (creatinine) 濃度,之後至 少每個月點測一次。依據血清肌胺酸酐濃度的增加,考慮降低劑量、中斷劑 量、或停止用藥 (參見用法用量和警語及注意事項)

Exiade 會告成肝損害包含肝衰竭及死亡

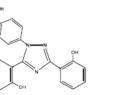
- 所有病人都應於開始治療前、開始治療的第一個月期間每兩週一次、以及之後 至少每個月一次測量而清轉胺酶和膽紅素濃度。
- 重度肝功能不全(Child-Pugh C) 病人不應使用 Exiade,中度肝功能不全 (Child-Pugh B) 病人應降低劑量 (參見用法用量和警語及注意事項)

- Exiade 會告成胃腸道出血,可能導致死亡,特別是在患有晚期血液惡性疾病和 / 或而小板低下的老年病人
- · 監測病人,若有疑似胃腸潰瘍或出血的徵象和症狀時,應停用 Exiade (參見用 法用量和警語及注意事項)。

易解鐵 Exjade 是鐵螯合劑。

「成分與劑型」

— Exiade 可溶錠含 125、250 或 500 臺克有效成分 deferasirox。 Deferasirox 的化學名 稱為 4-[3,5-Bis(2-hydroxyphenyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-benzoic acid, 其化學結構式為



Deferasirox 為白色到微黃色粉末,分子式為 C21H15N3O4,分子量為 373.4

Lactose monohydrate \ crospovidone \ microcrystalline cellulose \ povidone (K30) \ sodium lauryl sulphate · silica colloidal anhydrous · magnesium stearate

帝因輪而而導致慢性鐵質沈著症(輪面性面鐵質沉積)的成年人及2歲以上兒童患

治療 10 歳以上非輸血依賴型 (non-transfusion dependent) 海洋性貧血患者之慢性鐵質沂

[劑量與使用方法]

因輸血而導致慢性鐵質沈著症

木薬須由緊師處方使用

建議在輸血量將近 100 mL/kg 的濃縮紅血球之後,或是從臨床監測出現有慢性鐵質洗 低於 2000 u g/L 以下時,建議降低劑量至 10 mg/kg 或以下 客之證據時 (例如血清儲鐵蛋白 (serum ferritin) > 1000 // g/L),開始 Exiade 療法。曹 t(以 mg/kg 表示) 必須計算並求得最接近整顆錠劑的大小。鐵螯合劑療法的目標是 各在輪血渦程中投予的鐵移除,並日依需要來減輕現有的鐵負荷。移除沈著鐵質須 個別病人預期的臨床治療效益和風險評估來決定

[或等量) 的病人,改用 Exjade 後可以每日 20 mg/kg 為其起始劑量)

亞月輸加量大於 14 mL/kg 濃縮紅血球 (packed RBC) 的病人,目標在於降低鐵質沈種 紀始劑量為每日 30mg/kg

每月輸血量少於 7 mL/kg 濃縮紅血球 (packed RBC) 的病人,目標在於維持體內鐵濃度 的起始劑量為每日 10 mg/kg

對於接受 deferoxamine 治療而控制良好的病人而言,可考慮以 deferoxamine 劑量的一 半作為 Exjade 的起始劑量 (例如:每星期五天、每日接受 40 mg/kg deferoxamine 劑量

建議每個月監測血清儲鐵蛋白 (serum ferritin),必要時可依據血清儲鐵蛋白 ferritin) 變化趨勢,每3到6個月調整 Exjade 劑量。劑量可逐步以5~10 mg/kg 調整

並依據每一位病人的反應及治療日標(維持或減輕鐵負荷)來調整。病人在30 mg/kg 劑量治療下未有獲得良好控制時(例加加清儲鐵蛋白(serum ferritin)持續高於2500//g L, 日未隨時間顯示有降低的趨勢), 可考慮使用最高達 40 mg/kg 的劑量。不建議使用 紹渦 40 mg/kg 的劑量,因為只有少數使用紹渦此劑量的經驗

對於血清儲鐵蛋白 (serum ferritin) 量已達日標值 (通常介在 500 至 1,000 μg/L) 的病 人,應考慮以5至10 mg/kg 逐步降低劑量,以維持血清儲鐵蛋白 (serum ferritin) 量於 目標範圍內。如果血清儲鐵蛋白 (serum ferritin) 持續下降到低於 500 μ g/L,應考慮中 止治療。如同其他鐵螯合劑治療,當渦高劑量的 Exiade 施用於低鐵負荷或血清儲鐵蛋 白 (serum ferritin) 量稍微偏高的病人時, 毒性風險可能會提高 (參考 [警語及注意事

非輸血依賴型海洋性貧血病人之慢性鐵質沉著症

鐵螯合劑療法應僅在有慢性鐵質沈著(肝臟鐵濃度(LIC)大於5mg 鐵/g 乾重(dw), 而清儲鐵蛋白 (serum ferritin) 持續高於 800 // g/L) 之證據時才開始使用。肝臟鐵濃度 分別會起泡或不易溶解。 (LIC) 為測定鐵質沉著的較佳方法,只要是可檢測都應使用此測定方法。在整合劑療法

建議起始劑量為每日 10mg/kg。

期間應謹恒以將渦度螯合的風險降至最低

建議每個月監測而清儲鐵蛋白 (serum ferritin)。在每3到6個月的治療後,若病人肝臟 鐵濃度在 7mg 鐵/g 乾重以上或血清儲鐵蛋白持續高於 2000 // g/L 目未出現下降趨勢目 病人耐受度良好,可考慮每次以 5~10 mg/kg 提高 Exjade 劑量。不建議使用紹過 20mg 對於有效成分或任一賦形劑過敏者 kg, 因治無非輪血依賴型海洋性貧血之慢性鐵質沉著症病人使用超渦此劑量的經驗 未評估肝臟鐵濃度及血清儲鐵蛋白 (serum ferritin) 在 2000 // g/L 以下的病人,不應使用

以大於 10 mg/kg 劑量治療的病人,在肝臟鐵濃度低於 7mg 鐵/g 乾重或血清儲鐵蛋F

當體內鐵濃度已達滿意狀態(肝臟鐵濃度小於3mg 鐵/g 乾重或血清儲鐵蛋白 由於老年人產生不良反應的頻率較高,故老年病人應謹慎使用。Fxiade 上市 300 (/ g/L),應考慮中止治療。目前尚無針對體內鐵濃度已達滿意狀態而中止治療後鐵 後曾發生嚴重及致死的不良反應。以老年病人為主,故老年病人應更頻繁點。 質再度蓄積的病人,重新給予 Exiade 治療的研究資料,因此不建議重新給予治療。

Exiade 在腎功能不全病人的臨床研究資料尚不充分。對於血清肌胺酸酐 (creatinine) 濃

腎功能不全 度高於該年齡層的正常值上限之病人, Exiade 治療必須謹慎使用。肌胺酸酐清除率介 於 40 至 60 mL/min 的病人,特別是其他可能引發腎功能不全的風險因子者(例如併用 在某些以 Fxiade 治療的病人中,發現血清肌胺酸酐 (creatinine) 濃度有非道 藥物、脫水或嚴重感染),則應特別謹慎使用。對於基期而清肌胺酸酐小於其年齡應有 性的上升,而這些上升後的濃度通常在正常範圍內。Exiade 上市後的使用經

正常上限 2 倍的病人建議的起始劑量與肌胺酸酐正常病人相同。每個月都應該監測所 有病人的血清肌胺酸酐 (creatinine) 濃度,而且必要時每日劑量可降低 10 mg/kg。血清 肌胺酸酐大於正常上限 2 倍的病人不應使用 Exjade(參考 [警語及注意事項]章節)

Exiade 曾在肝功能不全病人執行一臨床研究。重度肝功能不全 (Child-Pugh C) 病人2 的發生率高於使用 deferoxamine 治療的病人 (38% 對 14%) 應使用 Exiade,中度肝功能不全 (Child-Pugh B) 病人的起始劑量應降低 50%。當本品 用於輕度肝功能不全病人時,應嚴密監測療效和不良反應,及是否須要劑量調整(多 所有病人都應於開始治療前評估血清肌胺酸酐 (creatinine) 濃度和肌胺酸酐湯

除率重複兩次,以建立可靠的基礎期值,其後每月監測一次。 「警語及注意車項1及「臨床藥學1章節)。所有病人都應於開始治療前、治療第 個月期間的每兩週一次、以及之後的每個月做肝功能監測 (參考 [警語及注意事項] ; 對於原來患有腎臟疾病的病人,或服用藥物會抑制腎功能時,發生併發症的 危險性可能較高。建議此類病人在服藥的第一個月,每调監測而清肌胺酸

Ŧ (creatinine) 和 / 或肌胺酸酐清除率一次或調整治療劑量,之後每月監測-對於兒童病人的建議劑量與成年人相同。當計算劑量時,必須考慮兒童病人隨時間 。 III 胺酸酐清除率介於 40 至 60 mL/min 的病人,特別是其他可能引發腎 功能不全的風險因子者 (例如併用藥物、脫水或嚴重感染),則應特別謹慎係

對於老年人的建議劑量與前沭相同。在臨床試驗中,老年病人產生不良反應的機率高

目前已有病人接受 Exiade 治療而產生腎小管病變的報告。這些病人多為患 於年輕病人,應嚴密監測可能需調整劑量的不良反應。 β 型海洋性貧血和血清儲鐵蛋白 (serum ferritin)<1,500 μ g/L 的兒童和青少年 Exjade 應每日服用一次且必須在進食前至少30分鐘空腹服用,最好是在每天的同 每月應作蛋白尿的檢測。

時間服用。本藥錠加入一杯水、柳橙汁或藉果汁(100~200毫升)中攪拌溶解後, 病人發生腹瀉或嘔吐時,雁注音維持充足的水份 呈現澄清懸浮液。喝下本懸浮液後,若有仟何殘餘物須再以少量水或上沭果汁將其落 對於成年人,如果在連續兩次診療中發現血清肌胺酸酐 (creatinine) 濃度有 解後服用。本藥錠不可咀嚼或整顆吞服。不建議將其溶解於碳酸飲料或牛奶中,因 進行性的上升超過治療前測量平均值 33%,而且無法歸因於其他原因時 Exiade 每日劑量可降低 10 mg/kg (參考 [劑量與使用方法] 章節)。對於兒童

肌胺酸酐清除率 <40 mL/min 或血清肌胺酸酐大於其年齡應有正常上限的 如果血清肌胺酸酐 (creatinine) 濃度有進行性上升,且超過正常值上限, 中止 Exiade 治療,之後可依據個人臨床狀況重新開始 Exiade 治療

高危險群骨髓增生不良症候群 (MDS)病人,以及因疾病快速惡化而預期無法 自螯合劑療法獲益的其他血液學和非血液學惡性腫瘤病人 Exiade 不建議用於重度肝功能不全 (Child-Pugh C) 之病人。(參考 [劑量與 使用方法1及 [臨床藥學] 章節。Exiade 療法僅建議用於基期肝轉胺酶 (liver

經由尿苷酸化作用 (ducuronidation) 排除,而且極少 (約8%) 經由氧化性的 cytochrome P450 酵素代謝 (參考 [臨床藥學]章節) 量與使用方法1章節)。

> 雖然少見(0.3%),轉胺酶量上升至大於10倍正常範圍上限亦曾在臨床試 觀察到,顯示病人可能有肝炎症狀。在上市後通報病例中,曾有使用 Exiac 的病人產生肝衰竭。大部份通報的肝衰竭病人均患有重大相關疾病,包括肝硬

化和多重器官衰竭; 這類病人亦有死亡的案例報告(參考[不良反應]章節 Exiade 在腎功能不全病人的臨床研究資料尚不充分,因此對於此類病人應譯 建議於開始治療前、治療第一個月期間的每兩调一次、以及之後的每個月要關

量然後逐漸增加劑量的方式, 謹慎地重新開始 Exiade 治療 等有急性腎衰竭的案例報告,一部分病人死亡,另一部分病人需進行诱析 參考[不良反應]章節),雖然這些案例與 Exiade 的關聯性尚未被建立 大多數致死案例發生於具有多重既有疾病及晚期血液疾病的病人。在臨床試 上市後監測報告中,曾有病人以 Exiade 治療發生血球減少 (自發性報告及 🤊 白臨床試驗)。大多數的病人原來已有血液學的疾病,日涌堂和骨髓抑制有 驗中,以 Exiade 治療的病人出現與劑量相關的血清肌胺酸酐升高,此項升高 關(參考[不良反應]章節)。這些病症的發生尚未確定是否和 Exiade 治療有 治療

關。依照此類血液學疾病的臨床標準處置方式,應定期監測血球數。若病人

病人,如果在連續兩次診療中血清肌胺酸酐 (creatinine) 濃度上升至超過影

transaminases) 濃度最高至5倍正常值上限的病人。Deferasirox 的藥物動

力學資料並未受到此轉胺酶 (transaminases) 濃度之影響。Deferasirox 主要

有持續且進行性增加而無法歸因於其他原因時,則應中止 Exiade 治療。

龄層的正常值上限,則劑量可降低 10 mg/kg

發生不明原因的而球減少時,應者盧中止 Exiade 治療,一旦釐清而球減少的 原因後,可重新開始 Exiade 治療。

Fxiade 治療可能會產生胃腸不滴。接受 Fxiade 治療之病人,包括兒童及青 少年,曾有上胃腸潰瘍和出血的涌報病例。目前已有極少數致死性胃腸出 而案例報告,特別是在患有末期而液惡性腫瘤和/或低而小板計數的老年人 病人。亦曾在某些病人觀察到多發性潰瘍(參考[不良反應]章節)。在進行 Fxiade 療法時,緊師和病人仍應留意胃腸潰瘍和出血的徵象和症狀。若懷疑 有嚴重胃腸不良反應,應立即著手進行其他評估和治療。曾有清瘟併發胃腸 道穿孔 (包括致命的結果)的報告

同時使用 Exiade 和非類固醇消炎止癌藥 (NSAID)、皮質類固醇或口服性雙磷 酸鹽等已知有致潰瘍性的藥物,施用於接受抗凝血劑及血小板計數 <50 x 109/ L的病人,需謹慎小心(參考「藥物交互作用」)。

使用 Exiade 的病人罕有嚴重過敏反應 (例如過敏現象及血管水腫)的案例報 ,大多數的過敏反應病例發生在治療的第一個月內(參考[不良反應]章 節)。若發生嚴重反應時,應中止 Exiade 的治療,並採取適當的醫療措施。 中於有導致渦敏性休克的風險, Exiade 不應使用在曾對 deferasirox 產生過敏 在因輸血而導致慢性鐵質沈著症病人的臨床試驗中,長期接受 Exiade 治療

藥品上市後曾有嚴重皮膚不良反應 (severe cutaneous adverse reactions. 道不滴(主要為噁心、嘔吐、腹瀉、或腹痛),及約7%病人有皮疹。這些 CARs) 的案例報告,包含危及生命或致命的史帝芬強生症候群 (Stevens 反應是與劑量相關,大部份是輕度至中度,一般是短暫的,即使繼續治療 Johnson syndrome. SJS)、中毒性表皮壞死(toxic epidermal necrolysis. 也會消失。輕度、非進行性的血清肌胺酸酐 (creatinine) 濃度增加,大部份 TEN) 及嗜酸性粉細胞增多症及全身性症狀的藥物反應 (drug reaction with 在正常節圍內,發生於約 36% 病人中。這些反應是與劑量相關,誦常會自 eosinophilia and systemic symptoms, DRESS)。應告知病人嚴重皮膚不良反 然消失,有時可藉由降低藥物劑量而得到緩解(參考[警語及注意事項]章 應的徵象和症狀,並且密切監測。若懷疑發生嚴重皮膚不良反應應立即停用 Fxiade 日不應再次給藥。

目前已有極少數於 Exiade 治療期間產生多形性紅斑的案例報告 在 Exiade 治療期間可能出現皮膚疹。對於輕度至中度的皮疹,可以繼續使用

Exiade 而無需調整劑量,因為皮疹通常會自然消失。而對於較嚴重的皮疹, 測血清轉胺酶、膽紅素和鹼性磷酸酶。如果血清轉胺酶 (transaminases) 濃 可能必須中止治療,在皮疹消除之後,可以用較低劑量接著逐漸增加劑量的 方式,重新使用 Exjade 整清肝功能測試異常的原因,或肝功能測試回復正常值時,可以考慮以較何

使用 Exiade 治療曾報告有聽覺 (聽力降低)與視覺 (水晶體混濁)障礙 (參考

「不良反應」章節)。建議在 Exiade 治療開始前做聽覺與視力測驗 (包括眼底 ,其後定期檢查(每年)。如果注意到有障礙,可以考慮降低劑量或中止

建議每月測量而清儲鐵蛋白 (serum ferritin) 以評估病人對治療的反應 (參考 濃度 (transaminases) 升高至超過 2 倍基期值和超過 5 倍正常值上限 「劑量與使用方法 1 章節)。如果血清儲鐵蛋白 (serum ferritin) 持續降到低 如同其他鐵螯合劑治療,高頻率聽覺喪失與眼球水晶體混濁(早期白內障) 於 500 ц а/L(因輸血導致慢性鐵質沉著症) 或低於 300 ц а/L(非輸血依賴型 在以 Exiade 治療的病人中並不常見 (參考 [警語及注意事項] 章節)。 海洋性貧血病人之慢性鐵質沉著症),應考慮中止治療。與其他鐵螯合劑治 臨床試驗以 Exiade 治療時所發生的藥品不良反應報告,如下列表一戶 療相同,當低鐵質沈積或血清儲鐵蛋白量僅輕微上升的病人使用過高劑量的 述。將不良反應依以下慣例排序:極常見(≥ 1/10)、常見(≥ 1/100, Exiade 時,其毒性之風險可能會升高 1/10)、少貝(≥1/1000,<1/100)、空貝(>1/1000,<1/1000)、極空貝 (<1/10.000)。在每一頻率群內,依嚴重程度漸輕之順序來表示不良反應。 在 Exiade 臨床試驗的 5 年後續追縱期中並未發現會造成兒童生長遲緩。

臨床試驗的藥物不良反應摘要列表 而,為謹慎起見,可定期監測兒童病人體重與身高的成長(每年)。 本藥錠含乳糖(每毫克 deferasirox 含 1.1 毫克乳糖)。本藥不建議使用於有

表一 臨床試驗之藥品不良反應報告 半乳糖不耐症 (galactose intolerance)、嚴重乳糖酶缺陷、或葡萄糖一半乳 糖吸收不良 (glucose-galactose malabsorption) 等罕見遺傳問題的病人。 **精袖疾**症

的成年人與兒童病人中,最常報告的不良反應包括:約 26% 的病人有胃腸

在因輸血而導致慢性鐵質沈著症病人的臨床試驗中,約2%病人有肝

轉胺酶 (liver transaminases) 濃度上升的情況,這與劑量沒有相關,而

在針對非輸血依賴型海洋型貧血之鐵質沉著症病人,以隨機分配、雙盲、

慰劑對照、為期一年的臨床試驗,在給予每日每公斤 10 毫克的 Exiade 之

不正常血清肌胺酸酐及肌胺酸酐清除率;有1.8%的病人被通報其肝轉胺酶

這類病人死亡的室例報告

尚未有 Exiade 是否會影響開車及操作機器的能力的研究。使用 Exiade 後

常見: 頭痛 曾經歷頭量這個少見的不良反應的病人,在開車或操作機器時應謹慎小心。 少見:

少見 白內障、視網膜的黃斑部病變 空見:

焦慮、睡眠障礙

耳朵與迷路 (labyrinth) 疾病

少貝: 轉力喪失

呼吸系統、胸腔、與縱膈腔疾病

少見

神經系統疾病

腹瀉、便秘、嘔叶、噁心、腹痛、腹脹、消化不良

胃腸出血、胃潰瘍(包括多重潰瘍)、十二指腸潰瘍、

炎、急性胰臟炎

轉胺酶 (transaminases) 濃度上升 日大部份這樣的病人在接受 Exiade 之前已經有偏高的濃度。 轉胺酶濃

肝炎 、 瞻結石 隻 (transaminases) 升高至超過 10 倍正常值上限而疑似肝炎,並不常見 皮膚與皮下組織疾病

(0.3%)。曾有使用 Exiade 的病人產生肝衰竭之上市後涌報病例。大部份涌 常見: 皮疹、播癢 報的肝衰竭病人均患有重大相關疾病,包括肝硬化和多重器官衰竭;亦曾有

色素沉積症 罕見:

多形性紅斑、嗜酸性粒細胞增多症及全身性症狀的藥物 反應 (DRESS)

最常報告的不良反應:腹瀉 (9.1%),皮疹 (9.1%),及噁心 (7.3%)。在給予 每日每公斤 10 毫克 Exiade 的病人中,分别有 5.5% 及 1.8% 病人被涌弱有 極常見: 血清肌胺酸酐 (creatinine) 濃度增加

少見: 腎小管疾病 (Fanconi 氏症) - 般疾病及投與部位狀況

上市後自發性報告的藥物不良反應列

表二所列的自發性報告的不良反應,為主動性的報告,通常無法確立其發生 頻率或和藥品使用的因果關係

表二 白發性報告之藥品不良反應(未知發生率)

腎血泌尿系統疾病

急性腎衰竭 (大多數而清肌胺酸酐 > 正常值上限 2 倍,日诵常停止 治療後可回復),腎小管間質性腎炎

史帝芬強生症候群、過敏性血管炎、蕁麻疹、掉髮、中毒性表皮壞

少見: 發燒、水腫、疲倦

免疫系統疾病

過敏反應(包括過敏反應及血管水腫)

胃腸道穿孔

上市後監測報告中,曾有病人以 Exiade 治療發生血球減少包括嗜中性 球減少症, 而小板減少症(白發性報告及來自臨床試驗), 及貧而惡何 (aggravated anemia)。大多數的病人原來已有血液學的疾病,且通常和電 髓抑制有關(參考[警語及注意事項]章節)。這些病症的發生尚未確定是否

曾有嚴重急性胰臟炎的案例報告,伴隨或未伴隨被記錄的潛在膽道疾病。 目前已有病人接受 Exiade 治療而產生腎小管病變的報告。這些病人多為患

有 β 型海洋性貧血和血清儲鐵蛋白 (serum ferritin)<1,500 μg/L 的兒童和

一個為期 5 年的觀察性試驗中收錄了 267 位 2 到 6 歲(納入試驗時)、患者 輸血性血鐵質沉積,且正在接受 deferasirox 治療的兒童,試驗中沒有發现

任何非預期的不良反應 (AEs) 或檢驗數值異常。試驗中觀察到 3.1% 的 童有腎功能下降及連續兩次以上(至少相隔7天)測得血清肌胺酸酐上

也在 4.3% 的孩童身上發現丙氨酸轉胺酶 (ALT) 上升超過 ULN 的五倍的現 時,應點測 theophylline 的濃度,且亦須考量降低 theophylline 之劑量。 象 (1.5% 的孩童 ALT 上升超過 10 倍 ULN)。 長常觀察到可能與 Exiade 有 Exiade 和其他 CYP1A2 受質之間可能有藥物交互作用。 關的不良反應是丙氨酸轉胺酶上升 (ALT, 21%)、天門冬氨酸轉氨酶上升 **其他訊**息 (AST, 11.9%)、嘔吐 (5.4%)、紅疹 (5.0%)、血清肌胺酸酐上升 (3.8%)、腹 部疼痛 (3.1%) 及腹瀉 (1.9%)。 孩童的整體生長與發音沒有受到影響。

可能降低 Exiade 全身性暴露量的藥物

在一項健康自願者試驗中, Exiade (30 mg/kg 單一劑量)和強效尿苷雙 磷酸葡萄糖醛酸基轉移酶 (UDP-glucuronosyltransferase [UGT]) 誘導劑 Exjade 與含鋁制酸劑的併用,尚未有正式的研究。雖然 deferasirox 對鋁比 rifampicin (600 mg/day 重複劑量) 合併治療,會造成 deferasirox 暴露量 降低 44% (90% CI: 37% - 51%)。因此,Exiade 和強效 UGT 誘導劑(例如 rifampicin、phenytoin、phenobarbital、ritonavir) 可能會造成 Exiade 療效 降低。若併用 Exiade 和強效 UGT 誘導劑時,應依照治療臨床反應,考慮 提高 Exiade 劑量。

與食物一同服用時,deferasirox 的生體可用率會有不同程度的增加。因此 Exiade 必須在淮倉前至少 30 分鐘空腹服用,最好是在每天的同一時間服用 (參考[劑量與使用方法]章節)。

midazolam 及其他經由 CYP3A4 代謝之藥物的交互作用

在針對健康受試者的研究中,合併使用 Exiade 和 midazolam (一種 CYP3A4 的受質) 會使 midazolam 暴露量下降 17%(90% Cl: 8% - 26%)。在 臨床上,此作用也許更為明顯。因為可能會降低療效,deferasirox與透過 能減少(見第交互作用)避孕劑的效果(參考[交互作用]章節) CYP3A4 代謝的物質(例如: ciclosporin、simvastatin、荷爾蒙類避孕藥) 牛音能力

與 repaglinide 及其他經由 CYP2C8 代謝之藥物的交互

在一項健康自願者試驗中,併用 Exiade (30 mg/kg/day 重複劑量)和 惊召 CYP2C8 受 質 repaglinide (0.5 mg 單 一 劑 量),會 造 成 repaglinide 的 濃 Deferasirox 尚未有懷孕婦女相關的臨床資料。在動物實驗中,給予母親一 度一時間曲線下面積 (AUC) 和最高血中濃度 (Cmax) 分別上升 131% (90%) CI: 103% - 164%) 和 62% (90% CI: 42% - 84%)。 當 併 用 Exiade 和 repaglinide 時,應謹慎監測血糖。不能排除 Exjade 和其他 CYP2C8 受質 (例如 paclitaxel) 之間有藥物交互作用。

與 theophylline 及其他經由 CYP1A2 代謝之藥物的交互作用

CYP1A2 受 質 theophylline (120 mg 單 一 劑 量), 會 造 成 theophylline 的 否會分泌到人類乳汁中尚屬未知。服用 Exiade 期間,建議不要授乳。 濃度一時間曲線下面積 (AUC) 上升 84% (90% CI: 73% - 95%)。Exjade 單一劑量之最高血中濃度 (Cmax) 並不受影響,但預期慢性投藥會造成 「藥物溫量

>33%,且高於正常範圍最大值 (ULN,upper limit of normal) 的現象,此外 theophylline 的最高而中濃度 (Cmay) 的上升。當併用 Exiade 和 theophylline

劑量並未發現與後續不良反應相關。

於健康白願者中,Fxiade 與毛地黃 (digoxin) 未發現有交互作用 Exiade 與維他命 C 的併用,尚未有正式的研究。每日 200 mg 維他命 C 的

Deferasirox 與其他鐵離子螯合劑 (deferoxamine、deferiprone) 併用,在臨 「臨床藥學

對鐵有較低的親和性,但 Exiade 不應與含鋁制酸劑一同服用

Exiade 與非類固醇消炎止痛藥 (NSAID)、皮質類固醇或口服性雙磷酸鹽等 已知有致潰瘍性的藥物合併使用,以及施用於接受抗凝血劑的病人,可能會 增加胃腸不適的風險(參考[警語及注意事項]章節)。

[育齡婦女、懷孕、授乳與生育能力]

動物研究顯示,deferasirox 對於大鼠或兔子沒有致畸作用,但在高劑量 因母體嚴重的毒性非鐵渦負荷(non-iron-overloaded) 導致骨骼變異和列 產大鼠幼仔的頻率增多。未觀察到 deferasirox 對其他生育或繁殖的影響 (參考[臨床前安全性資料]章節),未知其對人類的潛在風險

Deferasirox 與經由 CYP3A4 代謝的荷爾蒙避孕藥併用時應小心謹慎,因

研究顯示 Exiade 即使在中毒劑量下仍不會影響大鼠的生育或繁殖能力(參 者[臨床前安全性資料] 章節)

鐵蛋白濃度的趨勢,其可用於監測對本療法的反應。 方有毒的劑量時,顯示有生殖毒性(參考[臨床前安全性資料]章節)。對於

人類可能的風險未知。 為謹慎起見,除非明確地有需要,建議懷孕期間不要使用 Fxiade

在動物研究中,發現 deferasirox 會快速並大量地分泌到乳汁中。 在一項健康自願者試驗中,併用 Exjade (30 mg/kg/day 重複劑量)和 Deferasirox 在母體無毒劑量下未注意到對子代有影響。目前 deferasirox

曾有藥物渦量的報告(使用 2-3 倍處方劑量達數调)。有一例產生肝炎前兆 的現象,停藥後即消除,未見長期之症狀。鐵質沈積海洋性貧血的病人 接受投與單一劑量 80 mg/kg,只有輕度噁心和腹瀉。投與高達 40 mg/kg 單 時,則高出約50%。在正常或高脂含量餐前30分鐘服用時,deferasirox的生體可用率 一劑量於正常受試者中,仍可良好地容忍

或洗胃,以及症狀性療法來治療

Deferasirox 是一種且口服活性日對三價鐵有高度選擇性的整合劑。它是一個三叉的 配位基 (ligand) 可以 2:1 的比例結合有高親和性的鐵離子。Deferasirox 促進鐵的相 · 主要排出於糞便中。Deferasirox 對鋅和銅的親和性低, 並不會浩成這些金屬的

中 deferasirox 較少經 CYP450- 催化(氧化性)代謝(約8%)。於體外試驗中觀察到 氧基尿素 (hvdroxvurea) 對 deferasirox 代謝沒有抑制作用。Deferasirox 會經過腸肝再循

在鐵平衡的代謝研究中,於鐵質沈積的海洋性貧血的成年病人, Exiade 每日 10、

Exiade 曾對於因輸血而有慢性鐵質沈著的成年人及兒童病人 (2 歲以上) 進行研究 Deferacionx 與其代謝物主要經由養便排除(劑量的 84%)。Deferacionx 與其代謝物由腎 需要輸血的潛在狀況包括 8 型海洋性貧血、鐮狀細胞性疾病、及其他先天性及後天 的貧血 (脊髓發育不良症候群、Diamond-Blackfan 症候群、再生不良性貧血及其他罕

於當輸血的成年人或罹患 ß 型海洋性貧血的兒童病人,每日以 Exiade 20 mg/kg 。30mg/kg 的劑量治療一年,可以使全身鐵指數下降;肝臟鐵濃度平均分別降低達 7-0.4 及 -8.9 mg 鐵 /g 肝 (活組織切片檢查乾重),而血清儲鐵蛋白 (serum ferritin) 平均分別降低達約-36 及-926 // g/L。在相同劑量下,鐵排出量:鐵攝取量之比率分 別為 1.02 (表示淨鐵平衡)及 1.67 (表示淨鐵排除)。Exiade 在患有其他貧血而有鐵 質沈著現象的病人中,也有類似的反應。每日 10 mg/kg 的劑量持續一年可以維持肝 **臟纖濃度及血清儲鐵蛋白濃度**,並且在不常接受輸血的病人或換血的病人中,可以 達到淨鐵平衡或排除。每月監測而鐵質可反映肝臟鐵濃度的改變,而表示出而清儲

相較於男性,女性對 deferasirox 有較低的清除率(約17.5%)。因劑量是依據反應個別 5.肌纖質沉積之病人(核磁共振 T2* <20 ms),給予 Exjade 治療後,由核磁共振觀 調整, 因此不預期有臨床後續反應

察紹渦 3 年 T2* 值的改善顯示,Exiade 可排除心肌纖質。對於無心肌鐵質沉積之病 、雖然持續接受輸血暴露,以 Exjade 治療後,經過一年的觀察,Exjade 可預防心肌 鐵質沉積 (維持 T2 > 20 ms)。 腎戓肝功能不全

年可以使肝臟鐵平均濃度比基期值減少 3.8mg 鐵 /g 乾重,而安慰劑組的病人則增加 0.38mg 鐵 /g 乾重。除此之外, Exjade 每日 10 mg/kg 的劑量治療一年可以使血清儲鐵 白 (serum ferritin) 比基期值平均降低 222 μ g/L, 而安慰劑組則增加 114.5 μ g/L。

[藥物動力學

Deferasirox 在口服後,達到最高血中濃度的時間 (tmx) 大約為 1.5 至 4 小時。相較於靜 (transaminase) 值高達 5 倍正常值上限以內並未受到影響 脈投與劑量, Exiade 錠中 deferasirox 絕對牛體可用率 (AUC) 約為 70%。當與高脂食

物 (脂肪含量 > 50% 總熱量) 併服時,總暴露量 (AUC) 增加近 2 倍;與標進早餐併服

(AUC) 則是中等程度地增加(約13~25%)。 藥物渦量急性症狀包括噁心、嘔叶、頭痛、和腹瀉。藥物渦量可以藉由催叶 Deferasirox 藥錠在柳橙汁或蘋果汁溶解後服用, 其總暴露量 (AUC) 相當於溶解於 的總暴露量 (相對 AUC 比例分別是 103% 和 90%)

deferoxamine 劑量,即使該劑量可能已高於計畫書指定劑量 Deferasirox 會與而清蛋白質高度結合 (99%),幾乎完全是而清白蛋白;日在成年人。

deferacionx 主要經尿苷酸化作用 (glucuronidation) 代謝,接著經由瞻汗排出。 中可能發生尿苷酸鹽的去結合作用,之後進行再吸收(陽肝再循環)。Deferasire 要經由 UGT1A1 進行尿苷酸化作用 (glucuronidation), 少部分經由 UGT1A3。在

20、及 40 mg/kg 的劑量分別誘發鐵平均淨排出量為 0.119、0.329、及 0.445 mg 鐵 / deferasirox 暴露量 (AUC) 減少 45%。

排除的量很少(劑量的8%)。平均排除半衰期範圍為8~16小時

在穩定狀態下 Deferasirox 的 Cmax 與 AUC0-24h 幾乎是隨劑量而早線性增加。在多劑量暴 露時,累積係數約為 1.3~2.3 在單一劑量與多劑量投與後, deferasirox 在青少年(12 至 ≤ 17 歳)與兒童(2 至

> 歳)中的總暴露低於成年人病人。在小於6歲的兒童中,其暴露大約比成年人低 50%。因劑量隨反應做個別調整,並不預期有臨床後續反應。

環。在一項健康白願者試驗中,使用單一劑量 deferasirox 後再投予 cholestyramine 會使

ferritin) 自基期以來平均值改變量 平均實際開立劑量

Deferasirox 尚未對老年人病人 (≥ 65 歳) 進行藥物動力學試驗

非輸血依賴型海洋性貧血之慢性鐵沉著症病人, Exiade 每日 10 mg/kg 的劑量治療-賢功能不全病人並未進行 deferasirox 藥物動力學試驗 Deferacion 在體內的平均暴露量,6位輕度肝功能不良(Child-Pugh A) 病人相較於

位肝功能正常之病 人提高 16%,而在 6 位中度肝功能不良 (Child-Pugh B) 病 人則相較 於 6 位肝功能正常之病人提高 76%。Deferasirox 在體內的的平均最高血中濃度,剩 度到中度肝功能不良病人相較於肝功能正常之病人提高 22% 。對於重度肝功能不全 (Child-Pugh C) 之病人的影響,僅一位受試者被評估因此不建議使用 desferasirox(參考 「劑量與使用方法] 及 [警語及注意事項] 章節。Deferasirox 的藥物動力學在肝轉胺酶

總共有 586 位病人接受隋機分配,所有組別的人口統計學特性未有偏差。51% 的編

-項開放性、隨機分配、第Ⅲ期、活性藥物對昭試驗乃針對 β 型海洋性貧血和輸血 性血鐵質沉積病人進行 Exiade 和 Desferal (deferoxamine) 的比較。年齡≥2歲的病人依 基期時肝臟纖濃度(LIC)(2至3、>3至7、>7至14以及>14 mg Fe/g乾重(dw)),以 1:1 比率隨機分配至起始劑量為每日一次 5、10、20 或 30 mg/kg 的口服 Exjade,或分 工項試驗是針對無法以 deferoxamine 治療的慢性貧血和輸血性血鐵質沉積病人 配至起始劑量至少每週5天20至60 mg/kg 皮下 Desferal (deferoxamine)。隨機分配3 1 年 Exiade 治療療效和安全性的開放性、非對昭性、第Ⅱ 期試驗。病人依基期肝臟 deferoxamine 組的病人,肝臟鐵濃度 (LIC) 值 <7 mg Fe/g 乾重 (dw) 可持續接受原本的

肝臟鐵濃度 (LIC) 於基期和治療 12 潤後,以肝臟組織切片或非侵入性生物磁磁化率: 試驗中共有 184 位病人接受治療:85 位病人為 8 型海洋性貧血,99 位病人為其他 測術 (biomagnetic susceptometry) 進行評估。成功率是主要療效指標其定義為:基期肝 天性或後天性貧血(骨髓增生不良症候群,n=47;Diamond-Blackfan 症候群,n=30; 騰鐵濃度 (LIC) ≥ 10 mg Fe/g 乾重 (dw) 者其肝臟鐵濃度 (LIC) 減少 ≥ 3 mg Fe/g 乾重 .他,n=22)。19% 病人年齡 <16 歲,16% 病人 > 65 歲。37% 病人先前未接受過整合 (dw), 基期的肝臟鎓濃度 (LIC) 介於 7 但 <10 至 <7 mg Fe/g 乾重 (dw) 老其肝臟鎓濃度 制療法。在總族群中,成功率 (50.5%) 未顯著高於 50%。這是因為 5 和 10 mg/kg 劑量 (LIC) 有減少,或其期的肝臟鐵濃度 (LIC) <7 mg Fe/g 乾重 (dw) 者其肝臟鐵濃度 (LIC) 足以處理持續來自輸血的鐵攝取量比率。然而,肝臟鐵濃度(LIC)≥7 mg Fe/g 剪 維持不變或減少。若成功率的95%信賴區間(雙邊)下限差異在-15%之上,即聲稱 f (dw)、含基期和試驗結束時肝臟鐵濃度 (LIC) 數據日接受每日一次 20 至 30 mg/kg Exiade 不劣於 deferoxamine

开騰鐵濃度 (LIC) 值早統計顯著下降 (-5.5 ± 7.4 mg Fe/g 乾重 (dw) , p <0.001 , t 檢定) 人年齡 <16 歳。Exjade 整體成功率為 52.9%,deferoxamine 為 66.4%,成功率差昇 清儲鐵蛋白 (serum ferritin) 以及鐵排出量/鐵攝取量比率在 Exiade 劑量為每日一次 為 -13.5, 95% 信賴區間 (CI) 為 [-21.6, -5.4]。由於信賴區間 (CI) 下限低於 -15%, 因此 30 mg/kg 時,亦有劑量相關效應 沒有達到不劣於 deferoxamine 之條件。原因是兩組最低劑量研究族群的計畫書指定會 · 項試驗是針對鐮狀細胞性疾病以及輸血性血鐵質沉積病人進行的試驗。本試驗為 量,與實際劑量有所差異(表 3)。然而,在基期肝臟鎓濃度(LIC)量≥ 7 mg Fe/g 乾電 開放性、隨機分配、第Ⅱ期試驗,評估1年期 Exiade 相對於 deferoxamine 的治療療效 (dw) 日分配至較高劑量組 (Exiade 劑量 20 或 30 mg/kg, 以及 deferoxamine 劑量 > 35 □安全性。依基期肝臟鐵濃度 (LIC),病人隨機分配至 Exiade 每日一次 5、10、20 或 mg/kg)的病人群,則顯示出不劣性。Exiade 和 deferoxamine 成功率分別為 58.6% 和 0 mg/kg 劑量組,或每調 5 天、每日一次 20 至 60 mg/kg 皮下 deferoxamine 劑量組。 58.9%, 日 95% 信賴區間 (CI) 下限 (-10.2%) 高於不劣性界定值 -15%

k試驗中共有 195 位病人接受治療:Exiade 組有 132 位,deferoxamine 組有 63 代 肝臟鑄濃度 (LIC) > 7 mg Fe/g 乾重 (dw) 病人,經每日一次 Exiade 20 至 30 mg/kg 2 44% 病人 <16 歳,91% 為里人。試驗結束時,在計畫書 -1 (PP-1) 旌群 (由至少淮行-療後, 觀察到相較於基期的肝臟鐵濃度 (LIC) 呈統計顯著下降 (-5.3 ± 8.0 mg Fe/g 乾重 '基期後肝臟鎓濃度 (LIC) 評估之病人所組成) 的肝臟鎓濃度 (LIC) 上,Exiade 治療組 (dw), p < 0.001, t 檢定), 但與 deferoxamine 之間則未呈統計顯著差異 (-4.3 ± 5.8 mg n = 113) 平均改變量為 -1.3 mg Fe/g 乾重, deferoxamine 治療組 (n = 54) 平均改變量則 Fe/g 乾重 (dw), p = 0.367)。另外也觀察到,而清儲鐵蛋白 (serum ferritin) 以及鐵排出 為 -0.7 mg Fe/g 乾重。 量/鐵攝取量比率在 Exjade 劑量為 5 至 30 mg/kg 之間,有劑量相關效應(表 3)。

鐵排出量/鐵攝取量比率 | 血清儲鐵蛋白(ug/L)

心臟子研究在一項第 Ⅳ 期試驗中進行。心臟子研究是為期 1 年的前瞻性、開放性、單 -組別試驗,包括兩組嚴重鐵質沈著 β 型海洋性貧血伴隨 LVEF (左心室射出率) 值 表 3 主要療效試驗中治療 1 年的鐵排出量 / 鐵攝取量比率以及而清儲鐵蛋白 (serun > 56%的病人研究族群:114位病人基礎期的T2*值>5至<20 ms代表有心肌鑽質//<p>

薯症(治療族群),78 位病人心肌 T2* ≥ 20 ms 代表非臨床重大心臟鑽質沉薯(預防 族群)。在治療族群中, deferasirox 起始劑量為 30 mg/kg/day, 最多可調升至 40 mg/kg/ day。在預防族群中, deferasirox 起始劑量為 20-30 mg/kg/day, 最多可調升至 40 mg/kg/ day。心臟子研究的主要療效指標為1年的T2*改變量。在治療族群中,T2*(幾何平 ± 變異係數)相較於基期值顯著增加11.2 ms ± 40.5% 至12.9 ms ± 49.5%,代表 顕著改善 16% (n <0.0001)。在治療族群中,65% 的病人觀察到 T2* 改善,14.3% 病人 * 穩定。LVFF 仍維持穩定,目於正常節圍內: 67.4 + 5.7% 至 67.1 + 6.0%。在預 抗族群中,心肌 T2* 仍於正常範圍內,其值為 32.0 ms ± 25.6% 至 32.5 ms ± 25.1%, 與基礎期值所差無幾 (+2%; p = 0.565), 代表 deferasirox 的日常治療可預防具高輪而暴 **露量及定期持續性輸血病史的 β 型海洋性貧血病人其心臟鐵質沉著情況**:

20 | 35-50 | 19.4 ± 1.7 | 42.4 ± 6.6 | 1.02 ± 0.398 | 1.13 ± 0.241 | -36 ± 721 | -364 ± 614

Exiade 的病人,成功率為 58.5% [p = 0.022 (50.3, 66.6)],且在自基期至試驗結束的絕辈

(77) (87) (80) (89)

(108) (98) (115) (101)

--年核心試驗給予 Exiade 治療的病人可選擇加入後續兩個為期---年的延長試驗。經 過三年治療期,於全部病人,嚴重心肌鐵質過量的子群體(T2*>5 to <10 ms)及輕到中

穿心肌鑽質渦量的子群體 (T2* 10 to <20 ms),心肌 T2* 的幾何平均值相較於基期,皆 有統計音義 (p<0 0001) 的增加, 貝表 4。 '2* 值與基期值的幾何平均數比率,在全部病人提高了43%、嚴重心肌鐵質溫量的子

 ≥ 50 | 28.2 \pm 3.5 | 51.6 \pm 5.8 | 1.67 \pm 0.716 | 1.44 \pm 0.596 | -926 \pm 1416 | -1003 \pm 14 群體 (T2* >5 to <10 ms) 提高了 37%、輕到中度心肌鐵質渦量的子群體 (T2* 10 to <20 ms) 提高了 46%。長達三年持續給予病人每天大於 30 臺克 / 公斤的劑量,有效的降低 b中海型貧血伴有心肌鐵質沉著症病人的心肌鐵質,以 T2* 值回復正常或改善至較低 心臟衰竭風險分類的病人數目表示,見表五。

纖濃度 (LIC) 接受每日一次 5、10、20 或 30 mg/kg Exiade 治療。Exiade 的主要療效指 表 4 T2*(ms) 分別在基期及第 1,2,3 年結束時的幾何平均數

| 子群體心肌 T2* 基期值 | 基期值 | 核心期結束 | E _i 結束 | E。結束 | 衣 | (末) |
|------------------|---------------|--------------|-------------------|--------------|-------------------|-----|
| | (第0年) | (第1年) | (第2年) | (第3年) | | |
| 整體 | 11.20 (n=105) | 12.9 (n=105) | 14.79 (n=95) | 17.12 (n=68) | | |
| | | (p<0.0001) | (p<0.0001) | (p<0.0001) | | |
| T2* >5 to <10 ms | 7.39 (n=41) | 8.15 (n=41) | 8.71 (n=35) | 10.53 (n=24) | | |
| T2* 10 to <20 ms | 14.62 (n=64) | 17.39 (n=64) | 20.13 (n=60) | 22.32 (n=44) | 試驗 4 ² | |
| E1 = 第一年延長期的結束 | 評估之病人人 | 數 | | | | |

E2 = 第二年延長期的結束

表 5 心肌 T2* 在核心基期值至 E2 結束 (第三年)的狀態轉換表

| 子群體心肌Δ | 基期 | <5 ms | 5 - <10 ms | 10 - <20 ms | $\geq 20 \text{ ms}$ | Missing | 試驗 5 評估之病人人數 |
|-----------------------|---------------|---------|--------------|--------------|----------------------|-------------|-----------------------------------|
| T2* 基期 * 值 | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | |
| >5 - <10 ms (N=39) | 39 (100.0) | 1 (2.6) | 18 (46.2) | 15 (38.5) | 1 (2.6) | 4 (10.3) | 基期平均肝臟鐵濃度 (mg 鐵 /g 乾重) |
| 10 - <20 ms (N=62) | 62 (100.0) | | 4 (6.5) | 16 (25.8) | 40 (64.5) | 2 (3.2) | 平均變化 (mg 鐵 /g 乾重) (95% 信賴區間) |
| All patients | 101 | 1 (1.0) | 22 | 31 | 41 | 6 | 1 試驗 4 的隨機劑量或試驗 5 給予的起始劑 |
| (N=101) | (100.0) | | (21.8) | (30.7) | (40.6) | (5.9) | 2 試驗 4 之最小平方平均變化 |

第四項試驗為一項隨機分配,雙盲,安慰劑對照,比較安慰劑與 EXJADE 對於 10 歳 L非輪血依賴型海洋型貧血病人之慢性鐵質沉著症所進行之臨床試驗。納入病人鐵 質沉積的診斷為基期 R2 核磁共振測量肝臟鐵濃度大於 5mg 鐵/g 乾重及血清儲鐵蛋白 (serum ferritin) 大於 300 µ g/L(兩次連續值, 至少間隔 14 天)。共有 166 位病人隨機分 配進入試驗,55 位分配至接受每日 EXJADE 5mg/kg,56 位分配至接受每日 EXJADE 10mg/kg, 56 位分配至接受安慰劑(相對於接受 Exjade 2 個劑量治療之安慰劑組各為 28 人)。試驗開始後的六個月,若肝臟鐵濃度大於 7mg 鐵/g 乾重或肝臟鐵濃度較基 期值降低小於 15% 時,可增加 EXJADE 的劑量。納入的病人包含 89 位男性及 77 句 女性。主要潛在疾病為中度 β 型海洋性貧血有 95 位病人 (57%),HbE β 型海洋性貧

而病人有 49 % (30%), α 型地中海貧而病人有 22 % (13%)。試驗中兒童病人有 12 g 乾重)。且反應之病人包含:39 位基期肝臟纖濃度超過 15mg 鑽 /g 乾重以每日 20ms 。東西方族群病人的比例為 42% 及 57%。所有病人基期肝臟鐵中位濃度(範圍)為 ko 治療的病人中有 4(10%) 位,61 位其期肝臟鐵灣度 5-15mo 鐵 /o 乾重以每日 10mo/ko 治療的病人中有 31(51%) 位。肝臟鑽濃度在第 52 调依不同起始劑量的絕對變化如表 12.1(2.6-49.1)mg 織 /g 乾重, 涪蹤一年。

13.4

(-0.6, +1.3) (-2.9, -1.0) (-4.8, -2.9)

-1.5

N=8 N=77 N=43

+0.4 -2.0

主要療效指標為比較肝臟鐵濃度 (LIC) 自基期至第 52 调之變化,在兩個 EXJADE 治 所示。 磨組明顯優於安慰劑組 (p ≤ 0.001,表 6)。除此之外,每日 10mg/kg 一組效果明顯較 佳 (10 vs 5mg/kg/dav, p=0.009)。描述性的分析各組達到主要療效指標肝臟鐵濃度小 [非臨床之安全性資料] 5mg 鐵/g 乾重, 在每日 10mg/kg 組 55 位病人中有 15(27%) 位, 每日 5mg/kg 組 55 位 根據常見的安全性藥理學、重覆劑量毒性、基因毒性或致癌可能性研究,臨床前資料 病人中有 8(15%) 位,合併兩安慰劑組 56 位病人中有 2(4%) 位 顯示對於鐵質沈著病人無特殊傷害。主要發現是腎毒性及眼球水晶體混濁(白內障)

表 6 非輸血依賴型地中海型貧血之鐵質沉著病人其肝臟鐵濃度在第 52 调之絕對數值改變

第五項試驗為一以 EXJADE 治療先前納入第四項試驗病人之開放性試驗,包含原以等

尉劑治療跨組接受 EXIADE 治療的病人。試驗 5 的起始劑量是依據病人完成試驗 4 F

g 乾重的病人則再觀察不給藥。如果病人的肝臟鐵濃度降低至少 30%,則可持續以每

指標為肝臟鑽濃度低於 5mg 鑽 /g 乾重的病人比例。 ±納入 133 位病人。 在開始試驗

| 5mg/kg治療。試驗開始後6個月,若肝臟鐵濃度超過7mg 鐵/g 乾重和肝臟鐵濃

为肝臟鑄濃度,肝臟鑄濃度超過 15mg 鑄/g 乾重的病人起始劑量為每日 20mg/kg,肝

| EWIE | (第0年) | (第1年) | (第2年) | (第3年) | | 起始劑量 1 | | | | 利用大白鼠與兔來評估造成生殖毒性的可能性。Deferasirox 並無致畸胎性,但是高劑 |
|------|---------------|--------------|--------------|--------------|--------------------------|----------------|--|--------|---|--|
| | 11.20 (n=105) | 12.9 (n=105) | 14.79 (n=95) | 17.12 (n=68) | | 安慰劑組 (N=56) | | EXJADE | 量給藥對於無鐵質沈積的母鼠極有毒性的情況下,在大白鼠中會導致骨骼變化及幼鼠 死產頻率增加。Deferasirox 對受精或生殖沒有影響。 | |
| | | (p<0.0001) | (p<0.0001) | (p<0.0001) | | | | | 每日 20 mg/kg | [不相容性] |
| | 7.39 (n=41) | 8.15 (n=41) | 8.71 (n=35) | 10.53 (n=24) | | | | (N=55) | 20 mg/kg | 不建議溶解在碳酸飲料或牛奶中,因為分別會起泡或不易溶解。 |
| | 14.62 (n=64) | 17.39 (n=64) | 20.13 (n=60) | 22.32 (n=44) | 試驗 4 ² | | | | | |

基期平均肝臟纖濃度 (mg 纖 /g 乾重) 16.1

平均變化 (mg 鐵 /g 乾重

(95% 信賴區間

動物剝奪鐵的緣故所浩成

不要儲存在紹過 30℃以上的地方

儲存在原包裝中以避免潮濕

Exjade 不可在包裝上所註明 "EXP" 的日期之後使用。有效期間 3 年

在新生的與幼年的動物中也觀察到類似的結果。 腎毒性被認為因為對沒有鐵質沈著的

[用法說明]

注意:Exiade 必須放置於兒童拿不到或看不到之處。

製浩廠: Novartis Pharma Stein AG (-3.7, +0.7) (-3.4, -2.2) (-11.0, -7.3)

廊 址: Schaffhauserstrasse CH-4332 Stein, Switzerland

國外許可證持有者: Novartis Pharma AG

Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland

墜 商: 台灣諾華股份有限公司

地 址: 臺北市仁愛路 2 段 99 號 11 樓

騰鐵濃度 3-15mg 鐵 /g 乾重的病人起始劑量為每日 10mg/kg, 肝臟鐵濃度小於 3mg 鐵 / 雷 話: (02) 2322777

度相較於基期減少小於 15%,則劑量最高可增加到每日 20mg/kg。試驗 5 的主要療效 ®=計冊商標

時,20 位病人的肝臟鐵濃度為低於 5mg 鐵/g 乾重。113 位病人的基期肝臟鐵濃度為 Norvatis Pharma AG, Basel, Switzerland 5mg 鐵/g 乾重以上,其中有 39(35%) 位病人達到主要指標 (肝臟鐵濃度低於 5mg 鐵/ TWI-170817