

易解鐵

可溶錠 125 毫克

EXJADE® (deferasirox) 125 mg Dispersible Tablets

警語：腎衰竭，肝衰竭及胃腸出血
腎衰竭

• Exjade 會造成急性腎衰竭與死亡，特別是併有既有疾病及血液疾病處於惡化期的病人。

• 開始治療前應重複兩次測量血清肌酸酐濃度及測定肌酸酐清除率，之後應每個月監測腎功能。對於基期腎功能不全或具有增加急性腎衰竭風險因子的病人，開始治療的第一個月應每週監測血清肌酸酐 (creatinine) 濃度，之後至少每個月監測一次。依據血清肌酸酐濃度的增加，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)。

肝衰竭

• Exjade 會造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血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 Exjade，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)。

胃腸出血

• Exjade 會造成胃腸道出血，可能導致死亡，特別是在患有晚期血液惡性疾病和 / 或血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 Exjade (參見用法用量和警語及注意事項)。

EXJADE®

易解鐵 Exjade 是鐵螯合劑。

[成分與劑型]

劑型

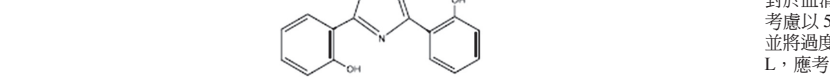
可溶錠

有效成份

每一 Exjade 可溶錠含 125、250 或 500 毫克有效成分 deferasirox。Deferasirox 的化學名稱爲 4-[3,5-Bis(2-hydroxyphenyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-benzoic acid，其化學結構式爲

NOVARTIS

衛署藥輸字第 024603 號



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

[賦形劑]

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

[適應症]

治療因輸血而導致慢性鐵質沈著症 (輸血性鐵質沉積) 的成年人及 2 歲以上兒童患者。治療 10 歲以上非輸血依賴型 (non-transfusion dependent) 海洋性貧血患者之慢性鐵質沈著症。

[劑量與使用方法]

因輸血而導致慢性鐵質沈著症劑量

本藥須由醫師處方使用

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慢性鐵質沈著之證據時 (例如血清鐵蛋白 (serum ferritin) > 1000 µg/L)，開始 Exjade 療法。劑量 (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將在輸血過程中投予的鐵移除，並且依需要來減輕現有的鐵負荷。移除沈著鐵質須依個別病人預期的臨床治療效益和風險評估來決定。

一般對象族群

起始劑量

建議起始劑量每日 20 mg/kg。

每月輸血量大於 14 mL/kg 濃縮紅血球 (packed RBC) 的病人，目標在於降低鐵質沈積的起始劑量為每日 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 (或等量) 的病人，改用 Exjade 後可以每日 20 mg/kg 為其起始劑量)。

維持劑量

建議每個月監測血清鐵蛋白 (serum ferritin)，必要時可依據血清鐵蛋白 (serum 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

病人的反應及治療目標 (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 (例如血清鐵蛋白 (serum ferritin) 持續高於 2500 µg/L，且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。不建議使用超過 40 mg/kg 的劑量，因為只有少數使用超過此劑量的經驗。

對於血清鐵蛋白 (serum ferritin) 量已達目標值 (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，以維持血清鐵蛋白 (serum ferritin) 量於目標範圍內並將過度螯合的風險降至最低。如果血清鐵蛋白 (serum ferritin) 持續下降到低於 500 µg/L，應考慮中止治療。如同其他鐵螯合劑治療，當過高劑量的 Exjade 施用於低鐵負荷或血清鐵蛋白 (serum ferritin) 量稍偏低高的病人時，毒性風險可能會提高 (參考 [警語及注意事項] 章節)。

非輸血依賴型海洋性貧血病人之慢性鐵質沈著症劑量

鐵螯合劑療法應僅在有慢性鐵質沈著 (肝臟鐵濃度 (LIC) 大於 5 mg 鐵 /g 乾重 (dw)，或血清鐵蛋白 (serum ferritin) 持續高於 800 µg/L) 之證據時才開始使用。肝臟鐵濃度 (LIC) 為測定鐵質沈著的較佳方法，只要是可檢測都應使用此測定方法。在螯合劑療法期間應謹慎以將過度螯合的風險降至最低。

起始劑量

建議起始劑量為每日 10 mg/kg。

劑量調整

建議每個月監測血清鐵蛋白 (serum ferritin)，以評估病人對治療的反應，並將過度螯合的風險降至最低。在每 3 到 6 個月的治療後，若病人肝臟鐵濃度在 7 mg 鐵 /g 乾重以上或血清鐵蛋白持續高於 2000 µg/L 且未出現下降趨勢且病人耐受度良好，可考慮每次以 5~10 mg/kg 提高 Exjade 劑量。不建議使用超過 20 mg/kg，因尚無非輸血依賴型海洋性貧血之慢性鐵質沈著症病人使用超過此劑量的經驗。

未評估肝臟鐵濃度及血清鐵蛋白 (serum ferritin) 在 2000 µg/L 以下的病人，不應使用超過 10 mg/kg 的劑量。

以大於 10 mg/kg 劑量治療的病人，在肝臟鐵濃度低於 7 mg 鐵 /g 乾重或血清鐵蛋白低於 2000 µg/L 以下時，建議降低劑量至 10 mg/kg 或以下。

當體內鐵濃度已達滿意狀態 (肝臟鐵濃度小於 3 mg 鐵 /g 乾重或血清鐵蛋白小於 300 µg/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質再度蓄積的病人，重新給予 Exjade 治療的研究資料，因此不建議重新給予治療。

特殊族群

腎功能不全的病人

Exjade 在腎功能不全病人的臨床研究資料尚不充分。對於血清肌酸酐 (creatinine) 濃度高於該年齡層的正常值上限之病人，Exjade 治療必須謹慎使用。肌酸酐清除率介於 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)，則應特別謹慎使用。對於基期血清肌酸酐小於其年齡應有正常上限 2 倍的病人建議的起始劑量與肌酸酐正常病人相同。每個月都應該監測所有病人的血清肌酸酐 (creatinine) 濃度，而且必要時每日劑量可降低 10 mg/kg。血清肌酸酐大於正常上限 2 倍的病人不應使用 Exjade (參考 [警語及注意事項] 章節)。

肝功能不全的病人

Exjade 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) 病人不應使用 Exjade，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 (參考 [警語及注意事項] 及 [臨床藥學] 章節)。所有病人都應於開始治療前、治療第一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] 章節)。

兒童病人

對於兒童病人的建議劑量與成年人相同。建議每月監測血清鐵蛋白，以評估病人對治療的反應，並將過度螯合的風險降至最低。當計算劑量時，必須考慮兒童病人隨時間而改變的體重。

老年人病人

對於老年人的建議劑量與前述相同。在臨床試驗中，老年病人產生不良反應的機率高於年輕病人，應嚴密監測可能需調整劑量的不良反應。

服藥方法

Exjade 應每日服用一次且必須在進食前至少 30 分鐘空腹服用，最好是在每天的同一時間服用。本藥錠加入一杯水、柳橙汁或蘋果汁 (100 ~ 200 毫升) 中攪拌溶解後，會呈現澄清懸浮液。喝下本懸浮液後，若有任何殘餘物須再以少量水或上述果汁將其溶解後服用。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，因為分別會起泡或不易溶解。

[禁忌]

肌酸酐清除率 <40 mL/min 或血清肌酸酐大於其年齡應有正常上限的 2 倍。

高危險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。

對於有效成分或任一賦形劑過敏者。

[警語及注意事項]

移除沈著鐵質須依個別病人預期的臨床治療效益和風險評估來決定 (參考 [劑量與使用方法] 章節)。

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。Exjade 上市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監測不良反應。

Exjade 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謹慎使用。

腎功能不全

在某些以 Exjade 治療的病人中，發現血清肌酸酐 (creatinine) 濃度有非進行性的上升，而這些上升後的濃度通常在正常範圍內。Exjade 上市後的使用經驗，曾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透析 (參考 [不良反應] 章節)，雖然這些案例與 Exjade 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。在臨床試驗中，以 Exjade 治療的病人出現與劑量相關的血清肌酸酐升高，此項升高的發生率高於使用 deferoxamine 治療的病人 (38% 對 14%)。

所有病人都應於開始治療前評估血清肌酸酐 (creatinine) 濃度和肌酸酐清除率

重複兩次，以建立可靠的基礎期值，其後每月監測一次。

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，每週監測血清肌酸酐 (creatinine) 和 / 或肌酸酐清除率一次或調整治療劑量，之後每月監測一次。肌酸酐清除率介於 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)，則應特別謹慎使用。

目前已有病人接受 Exjade 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鐵蛋白 (serum ferritin) <1,500 µg/L 的兒童和青少年。

若腎小管功能性指標值出現異常和 / 或臨床上有需要，則可考慮降低劑量或中斷用藥。

每月應作蛋白尿的檢測。

病人發生腹瀉或嘔吐時，應注意維持充足的水份。

對於成年人，如果在連續兩次診療中發現血清肌酸酐 (creatinine) 濃度有非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，則 Exjade 每日劑量可降低 10 mg/kg (參考 [劑量與使用方法] 章節)。對於兒童病人，如果在連續兩次診療中血清肌酸酐 (creatinine) 濃度上升至超過該年齡層的正常值上限，則劑量可降低 10 mg/kg。

如果血清肌酸酐 (creatinine) 濃度有進行性上升，且超過正常值上限，則應中止 Exjade 治療，之後可依據病人臨床狀況重新開始 Exjade 治療。

肝功能不全

Exjade 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] 及 [臨床藥學] 章節。Exjade 療法僅建議用於基期肝轉胺酶 (liver 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 主要經由尿苷酸化作用 (glucuronidation) 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)。

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驗上觀察到，顯示病人可能有肝炎症狀。在上市後通報病例中，曾有使用 Exjade 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)。建議於開始治療前、治療第一個月期間的每兩週一次、以及之後的每個月要監測血清轉胺酶、膽紅素和鹼性磷酸酶。如果血清轉胺酶 (transaminases) 濃度有持續且進行性增加而無法歸因於其他原因時，則應中止 Exjade 治療。一旦釐清肝功能測試異常的原因，或肝功能測試回復正常值時，可以考慮以較低劑量然後逐漸增加劑量的方式，謹慎地重新開始 Exjade 治療。

血液疾病

上市後監測報告中，曾有病人以 Exjade 治療發生血球減少 (自發性報告及來自臨床試驗)。大多數的病人原來已有血液學的疾病，且通常和骨髓抑制有關 (參考 [不良反應] 章節)。這些病症的發生尚未確定是否和 Exjade 治療有關。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。若病人發生不明原因的血球減少時，應考慮中止 Exjade 治療，一旦釐清血球減少的原因後，可重新開始 Exjade 治療。

胃腸失調

Exjade 治療可能會產生胃腸不適。接受 Exjade 治療之病人，包括兒童及青少年，曾有上胃腸潰瘍和出血的通報病例。目前已有極少數致死性胃腸出血案例報告，特別是在患有末期血液惡性腫瘤和 / 或低血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 Exjade 療法時，醫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。曾有潰瘍併發胃腸道穿孔 (包括致命的結果) 的報告。

同時使用 Exjade 和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，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」)。

高過敏性反應

使用 Exjade 的病人罕有嚴重過敏反應 (例如過敏現象及血管水腫) 的案例報告，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 Exjade 的治療，並採取適當的醫療措施。由於有導致過敏性休克的風險，Exjade 不應使用在曾對 deferasirox 產生過敏反應的病人。

[對於開車及操作機器的影響]

尚未有 Exjade 是否會影響開車及操作機器的能力的研究。使用 Exjade 後曾經歷頭暈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。

[不良反應]

安全性特性摘要

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 Exjade 治療的成年人與兒童病人中，最常報告的不良反應包括：約 26% 的病人有胃腸道不適 (主要為噁心、嘔吐、腹瀉、或腹痛)；及約 7% 病人有皮疹。這些反應是與劑量相關，大部份是輕度至中度，一般是短暫的，即使繼續治療也會消失。輕度、非進行性的血清肌酸酐 (creatinine) 濃度增加，大部份在正常範圍內，發生於約 36% 病人中。這些反應是與劑量相關，通常會自然消失，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] 章節)。

目前已有極少數於 Exjade 治療期間產生多形性紅斑的案例報告。在 Exjade 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 Exjade 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，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。

視覺與聽力

使用 Exjade 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 Exjade 治療開始前做聽覺與視力測驗 (包括眼底鏡)，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治療。

其他重要事項

建議每月測量血清鐵蛋白 (serum ferritin) 以評估病人對治療的反應 (參考 [劑

量與使用方法] 章節)。如果血清鐵蛋白 (serum ferritin) 持續降低至 500 µg/L (因輸血導致慢性鐵質沈著症) 或低於 300 µg/L (非輸血依賴型海洋性貧血病人之慢性鐵質沈著症)，應考慮中止治療。與其他鐵螯合劑治療相同，當低鐵質沈積或血清鐵蛋白量僅輕微上升的病人使用過高劑量的 Exjade 時，其毒性之風險可能會升高。

建議每月監測血清鐵蛋白，以評估病人對治療的反應，並避免過度螯合。在高劑量治療期間且血清鐵蛋白濃度接近目標範圍時，建議應更密切監測血清鐵蛋白濃度以及腎和肝功能，或可以考慮降低劑量以避免過度螯合。

在 Exjade 臨床試驗的 5 年後續追蹤期中並未發現會造成兒童生長遲緩。然而，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。

[對於開車及操作機器的影響]

尚未有 Exjade 是否會影響開車及操作機器的能力的研究。使用 Exjade 後曾經歷頭暈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。

[不良反應]

安全性特性摘要

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 Exjade 治療的成年人與兒童病人中，最常報告的不良反應包括：約 26% 的病人有胃腸道不適 (主要為噁心、嘔吐、腹瀉、或腹痛)；及約 7% 病人有皮疹。這些反應是與劑量相關，大部份是輕度至中度，一般是短暫的，即使繼續治療也會消失。輕度、非進行性的血清肌酸酐 (creatinine) 濃度增加，大部份在正常範圍內，發生於約 36% 病人中。這些反應是與劑量相關，通常會自然消失，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] 章節)。

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，而且大部份這樣的病人在接受 Exjade 之前已經有偏高的濃度。轉胺酶濃度 (transaminases) 升高至超過 10 倍正常值上限而疑似肝炎，並不常見 (0.3%)。曾有使用 Exjade 的病人產生肝衰竭之上市後通報病例。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；亦曾有這類病人死亡的案例報告。

在針對非輸血依賴型海洋性貧血之鐵質沈著症病人，以隨機分配、雙盲、安慰劑對照、为期一年的臨床試驗，在給予每日每公斤 10 毫克的 Exjade 之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 Exjade 的病人中，分別有 5.5% 及 1.8% 病人被通報有不良血清肌酸酐及肌酸酐清除率；有 1.8% 的病人被通報其肝轉胺酶濃度

(transaminases) 升高至超過 2 倍基期值和超過 5 倍正常值上限。

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) 在以 Exjade 治療的病人中並不常見 (參考 [警語及注意事項] 章節)。

臨床試驗以 Exjade 治療時所發生的藥品不良反應報告，如下列表一所述。將不良反應依以下慣例排序：極常見 (≥ 1/10)、常見 (≥ 1/100，< 1/10)、少見 (≥ 1/1,000，< 1/100)、罕見 (≥1/10,000，<1/1,000)、極罕見 (<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。

臨床試驗的藥物不良反應摘要列表

表一 臨床試驗之藥品不良反應報告

精神疾病	少見： 焦慮、睡眠障礙
神經系統疾病	常見： 頭痛
	少見： 頭暈
眼球疾病	少見： 白內障、視網膜的黃斑部病變
	罕見： 視神經炎
耳朵與迷路 (labyrinth) 疾病	少見： 聽力喪失
呼吸系統、胸腔、與縱膈腔疾病	少見： 喉痛
胃腸道疾病	常見： 腹瀉、便秘、嘔吐、噁心、腹痛、腹脹、消化不良
	少見： 胃腸出血、胃潰瘍 (包括多重潰瘍)、十二指腸潰瘍、胃炎、急性胰臟炎
	罕見： 食道炎
肝膽疾病	常見： 轉胺酶 (transaminases) 濃度上升
	少見： 肝炎、膽結石
皮膚與皮下組織疾病	常見： 皮疹、瘙癢
	少見： 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)
腎與泌尿系統疾病	極常見： 血清肌酸酐 (creatinine) 濃度增加
	常見： 蛋白尿

少見： 腎小管疾病 (Fanconi 氏症)

一般疾病及投與部位狀況

少見： 發燒、水腫、疲倦

上市後自發性報告的藥物不良反應列表

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 自發性報告之藥品不良反應 (未知發生率)

腎與泌尿系統疾病
急性腎衰竭 (大多數血清肌酸酐 ≥ 正常值上限 2 倍，且通常停止治療後可回復)，腎小管間質性腎炎
肝膽疾病
肝衰竭
皮膚與皮下組織疾病
史蒂芬強生症候群、過敏性血管炎、蕁麻疹、掉髮、中毒性表皮壞死 (TEN)
免疫系統疾病
過敏反應 (包括過敏反應及血管水腫)
胃腸失調
胃腸道穿孔

針對特定藥物不良反應的描述

血球減少

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

胰臟炎

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。

兒童族群

目前已有病人接受 Exjade 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鐵蛋白 (serum ferritin) <1,500 µg/L 的兒童和青少年。

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)、患有輸血性鐵質沉積，且正在接受 deferasirox 治療的兒童，試驗中沒有發現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% 的孩童有腎功能下降及連續兩次以上 (至少相隔 7 天) 測得血清肌酸酐上升 >33%，且高於正常範圍最大值 (ULN，upper limit of normal) 的現象，此外也在 4.3% 的孩童身上發現內氨酸轉胺酶 (ALT) 上升超過 ULN 的五倍的現象 (1.5% 的孩童 ALT 上升

超過 10 倍 ULN)。最常觀察到可能與 Exjade 有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 (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育沒有受到影響。

【交互作用】

可能降低 Exjade 全身性暴露量的藥物

在一項健康自願者試驗中，Exjade (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 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，Exjade 和強效 UGT 誘導劑 (例如 rifampicin、phenytoin、phenobarbital、ritonavir) 可能會造成 Exjade 療效降低。若併用 Exjade 和強效 UGT 誘導劑時，應依照治療臨床反應，考慮提高 Exjade 劑量。

與食物的交互作用

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 Exjade 必須在進食前至少 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)。

與 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 Exjade 和 midazolam (一種 CYP3A4 的受質) 會使 midazolam 暴露量下降 17% (90% CI: 8% - 26%)。在臨床上，此作用也似乎為明顯。因為可能會降低療效，deferasirox 與透過 CYP3A4 代謝的物質 (例如：ciclosporin、simvastatin、荷爾蒙類避孕藥) 合併使用時應謹慎小心。

與 repaglinide 及其他經由 CYP2C8 代謝之藥物的交互作用
在一項健康自願者試驗中，併用 Exjade (30 mg/kg/day 重複劑量) 和 CYP2C8 受質 repaglinide (0.5 mg 單一劑量) ，會造成 repaglinide 的濃度－時間曲線下面積 (AUC) 和最高血中濃度 (C_{max}) 分別上升 131% (90% CI：103% - 164%) 和 62% (90% CI：42% - 84%)。當併用 Exjade 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
在一項健康自願者試驗中，併用 Exjade (30 mg/kg/day 重複劑量) 和 CYP1A2 受質 theophylline (120 mg 單一劑量) ，會造成 theophylline 的濃度－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 (C_{max}) 並不受影響，但預期慢性投藥會造成 theophylline 的最高血中濃度 (C_{max}) 的上升。當併用 Exjade 和 theophylline 時，應監測 theophylline 的濃度，且亦須考量降低 theophylline 之劑量。Exjade 和其他 CYP1A2 受質之間可能有藥物交互作用。

與 busulfan 之藥物的交互作用

【藥物過量】

投與高達 40 mg/kg 單一劑量於正常受試者中，仍可良好地容忍。

急性用藥過量的早期症狀是對消化系統的影響，例如腹痛、腹瀉、噁心和嘔吐。曾通報肝臟和腎臟疾病，包括肝臟酵素和肌酸酐增加，然治療中斷後，肝臟酵素和肌酸酐可恢復。錯誤使用單一劑量 90 mg/kg 曾導致范可尼氏症候群 (Fanconi syndrome)，並於治療後緩解。

目前尚無 deferasirox 的特定解毒劑。在醫療適當的情況下，可採取處置用藥過量 (例如催吐或洗胃) 的標準程序以及對症治療。

【臨床藥學】

藥物作用機轉

Deferasirox 是一種具口服活性且對三價鐵有高度選擇性的螯合劑。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 促進鐵的排出，主要排出於糞便中。Deferasirox 對鋅和銅的親和性低，並不會造成這些金屬的血清濃度持續低迷。

【懷孕、授乳與具生育能力的女性和男性】

懷孕

風險摘要

Deferasirox 尚未有懷孕婦女相關的臨床資料。在動物實驗中，給予母親一方有毒的劑量時，顯示有生殖毒性 (參考動物資料)。對於人類可能的風險未知。

Exjade 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。需要輸血的潛在狀況包括 β 型海洋性貧血、鎌狀細胞性疾痛、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見的貧血)。

對於常輸血的成年人或罹患 β 型海洋性貧血的兒童病人，每日以 Exjade 20 mg/kg 及 30 mg/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約 -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 μg/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) Exjade 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鐵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。每月監測血鐵質可反映肝臟鐵濃度的改變，而表示出血清儲鐵蛋白濃度的趨勢，其可用於監測對治療的反應。

在動物研究中，發現 deferasirox 會快速並大量地分泌到乳汁中。Deferasirox 在母體無毒劑量下未注意到對子代有影響。服用 Exjade 期間，建議不要授乳。

具生育能力的女性和男性

避孕

Deferasirox 與經由 CYP3A4 代謝的荷爾蒙避孕藥併用時應小心謹慎，因可能減少避孕藥的效果 (參考 [交互作用] 章節)。

生育能力

研究顯示 deferasirox 即使在中毒劑量下仍不會影響大鼠的生育或繁殖能力。

【藥物動力學】

吸收

Deferasirox 在口服後，達到最高血中濃度的時間 (t_{max}) 大約為 1.5 至 4 小時。相較於靜脈投與劑量，Exjade 錠中 deferasirox 絕對生體可用率 (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；與標準早餐併服時，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 (AUC) 則是中等程度地增加 (約 13 – 25%)。

Deferasirox 錠錠在柳橙汁或蘋果汁溶解後服用，其總暴露量 (AUC) 相當於溶解於水中的總暴露量 (相對 AUC 比例分別是 103% 和 90%)。分布

Deferasirox 會與血清蛋白質高度結合 (99%)，幾乎完全是血清白蛋白；且在成年人中分布體積小，將近 14 升。

生體轉化

deferasirox 主要經尿苷酸化作用 (glucuronidation) 代謝，接著經由膽汁排出。在小腸中可能發生尿苷酸鹽的去結合作用，之後進行再吸收 (肝腸再循環)。Deferasirox 主要經由 UGT1A1 進行尿苷酸化作用 (glucuronidation)，少部分經由 UGT1A3。在人體中 deferasirox 較少經 CYP450- 催化 (氧化性) 代謝 (約 8%)。於體外試驗中觀察到氫氧基尿素 (hydroxyurea) 對 deferasirox 代謝沒有抑制作用。Deferasirox 會經過腸肝再循環。在一項健康自願者試驗中，使用單一劑量 deferasirox 後再投予 cholestyramine 會使 deferasirox 暴露量 (AUC) 減少 45%。

排除

Deferasirox 與其代謝物主要經由糞便排除 (劑量的 84%)。Deferasirox 與其代謝物由腎排除的量很少 (劑量的 8%)。平均排除半衰期範圍為 8~16 小時。

線性 / 非線性

在穩定狀態下 Deferasirox 的 C_{max} 與 AUC_{0-24h} 几乎是隨劑量而呈線性增加。在多劑量暴露時，累積係數約為 1.3-2.3。

肝臟鐵濃度 (LIC) ≥ 7 mg Fe/g 乾重 (dw) 病人，經每日一次 Exjade 20 至 30 mg/kg 治療後，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 (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 Fe/g 乾重 (dw)，p = 0.367)。另外也觀察到，血清儲鐵蛋白 (serum ferritin) 以及鐵排出量 / 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)。

特殊族群

兒童病人

在單一劑量與多劑量投與後，deferasirox 在青少年 (12 至 ≤ 17 歲) 與兒童 (2 至 ≤ 12 歲) 中的總暴露量低於成年人病人。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。

老年人

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

腎或肝功能不全

腎功能不全病人並未進行 deferasirox 藥物動力學試驗。

Deferasirox 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 6 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，輕度到中度肝功能不

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 deferasirox(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 (transaminase) 值高達 3 倍正常值上限以內並未受到影響。

臨床試驗

一項開放性、隨機分配、第 III 期、活性藥物對照試驗乃針對 β 型海洋性貧血和輸血性血鐵質沉積病人進行 Exjade 和 Desferal (deferoxamine) 的比較。年齡 ≥ 2 歲的病人依基期時肝臟鐵濃度 (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)。隨機分配到 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 deferoxamine 劑量，即使該劑量可能已高於計畫書指定劑量。

肝臟鐵濃度 (LIC) 於基期和治疗 12 週後，以肝臟組織切片或非侵入性生物磁化率量測術 (biomagnetic susceptibility) 進行評估。成功率是主要療效指標其定義為：基期肝臟鐵濃度 (LIC) ≥ 10 mg Fe/g 乾重 (dw) 者其肝臟鐵濃度 (LIC) 減少 ≥ 3 mg Fe/g 乾重 (dw)，基期的肝臟鐵濃度 (LIC) 介於 7 但 <10 至 <7 mg Fe/g 乾重 (dw) 者其肝臟鐵濃度 (LIC) 有減少，或基期的肝臟鐵濃度 (LIC) <7 mg Fe/g 乾重 (dw) 者其肝臟鐵濃度 (LIC) 維持不變或減少，或成功率的 95% 信賴區間 (雙邊) 下限差異在 -15% 之上，即聲稱 Exjade 不劣於 deferoxamine。

總共有 586 位病人接受隨機分配，所有組別的人口統計學特性未有偏差。51% 的病人年齡 <16 歲。Exjade 整體成功率為 52.9%，deferoxamine 為 66.4%，成功率差異為 -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劑量，與實際劑量有所差異 (表 3)。然而，在基期肝臟鐵濃度 (LIC) 量 ≥ 7 mg Fe/g 乾重 (dw) 且分配至較高劑量組 (Exjade 劑量 20 或 30 mg/kg，以及 deferoxamine 劑量 ≥ 35 mg/kg) 的病人群，則顯示出不劣性。Exjade 和 deferoxamine 成功率分別為 58.6% 和 58.9%，且 95% 信賴區間 (CI) 下限 (-10.2%) 高於不劣性界定值 -15%。肝臟鐵濃度 (LIC) ≥ 7 mg Fe/g 乾重 (dw) 病人，經每日一次 Exjade 20 至 30 mg/kg 治療後，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 (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 Fe/g 乾重 (dw)，p = 0.367)。另外也觀察到，血清儲鐵蛋白 (serum ferritin) 以及鐵排出量 / 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)。

表 3 主要療效試驗中治療 1 年的鐵排出量 / 鐵攝取量比率以及血清儲鐵蛋白 (serum ferritin) 自基期以來平均值改變量

在基期肝鐵臟濃度 (LIC) 量 ≥ 7 mg Fe/g 乾重 (dw) 且分配至較高劑量或 30 mg/kg，以及 deferoxamine 劑量 ≥ 35 mg/kg 的病人群，顯示出 deferoxamine 成功率分別為 58.6% 和 58.9%，且 95% 信賴區間 (CI) 下限性界定值 -15%。		性、隨機分配，第 II 期試驗，評估 1 年期 Exjade 相對於 deferoxamine 的治療療效和安全性。依基期肝鐵臟濃度 (LIC)，病人隨機分配至 Exjade 每日一次 5、10、20 或 30 mg/kg 劑量組，或每週 5 次、每日一次 20 至 60 mg/kg 皮下 deferoxamine 劑量組。		T2* > 5 次
≥ 7 mg Fe/g 乾重 (dw) 病人，經每日一次 Exjade 20 至 30 mg/kg 治療後，其肝鐵臟濃度 (LIC) 呈統計顯著下降 (-5.3 $\pm$ 8.0 mg Fe/g 乾重 (dw)， $p < 0.05$)，與 deferoxamine 之間未呈統計顯著差異 (-4.3 $\pm$ 5.8 mg Fe/g 乾重 (dw))，也觀察到，血清儲鐵蛋白 (serum ferritin) 以及鐵排出量 / 鐵攝取量比率在 ≥ 30 mg/kg 之間，有劑量相關效應 (表 3)。		本試驗中共有 195 位病人接受治療：Exjade 組有 132 位，deferoxamine 組有 63 位。44% 病人 <16 歲，91% 為黑人。試驗結束時，在計畫書 -1 (PP-1) 族群 (由至少進行一次基期後肝鐵臟濃度 (LIC) 評估之病人所組成) 的肝鐵臟濃度 (LIC) 上，Exjade 治療組 ($n = 113$) 平均改變量為 -1.3 mg Fe/g 乾重，deferoxamine 治療組 ($n = 54$) 平均改變量則為 -0.7 mg Fe/g 乾重。對 225 位 MDS (低 / 中度) 級風濕和輸血性鐵質沉積的病人進行一項安慰劑對照、隨機分配試驗，其中 149 位使用 deferasirox 治療，76 位接受安慰劑治療。觀察到的危險比為 0.64 (95% CI: 0.42, 0.96) 顯示 deferasirox 對無事件存活期 (EFS: event-free survival，一項複合性指標，定義為死亡、心功能惡化、因充血性心臟衰竭住院、肝功能損傷、肝硬化或惡化為急性骨髓性白血病，以先發生者為準) 的正面影響。		T2* 10 次
試驗中治療 1 年的鐵排出量 / 鐵攝取量比率以及血清儲鐵蛋白 (serum ferritin) 自基期以來平均值改變量		表 5 心		E1 = 第 1 次
		表 5 心		E2 = 第 2 次
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5 心		表 5 心
		表 5		

療族群中，65% 的病人觀察到 T2* 改善，14.3% 病人 T2* 穩定。LVEF 仍維持穩定，且於正常範圍內；67.4 ± 5.7% 至 67.1 ± 6.0%。在預防族群中，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輸血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。

在一年核心試驗給予 Exjade 治療的病人可選擇加入後續兩個為期一年的延長試驗。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) 及輕到中度心肌鐵質過量的子群體 (T2* 10 to <20 ms)，心肌 T2* 的幾何平均值相較於基期，皆有統計意義 (p<0.0001) 的增加，見表 4。

T2* 值與基期值的幾何平均數比率，在全部病人提高了 43%、嚴重心肌鐵質過量的子群體 (T2*>5 to <10 ms) 提高了 37%、輕到中度心肌鐵質過量的子群體 (T2* 10 to <20 ms) 提高了 46%。長達三年持續給予病人每天大於 30 毫克 / 公斤的劑量，有效的降低地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。

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 (第 0 年)	核心期結束 (第 1 年)	E1 結束 (第 2 年)	E2 結束 (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)
E1 = 第一年延長期的結束				
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 T2* 基期* 值	基期 n (%)	<5 ms n (%)	5 - <10 ms n (%)	10 - <20 ms n (%)	≥ 20 ms n (%)	Missing n (%)
>5 - <10 ms (N=39)	39 (100.0)	1 (2.6)	18 (46.2)	15 (38.5)	1 (2.6)	4 (10.3)
10 - <20 ms (N=62)	62 (100.0)		4 (6.5)	16 (25.8)	40 (64.5)	2 (3.2)
All patients (N=101)	101 (100.0)	1 (1.0)	22 (21.8)	31 (30.7)	41 (40.6)	6 (5.9)

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 歲以上非輸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 5 mg 鐵 /g 乾重及血清儲鐵蛋白 (serum ferritin) 大於 300 μg/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 5 mg/kg，56 位分配至接受每日 EXJADE 10 mg/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 7 mg 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 位女性。主要潛在疾病為中度 β 型海洋性貧血有 95 位病人 (57%)，Hbβ 型海洋性貧血病人有 49 位 (30%)，α 型地中海貧血病人有 22 位 (13%)。試驗中兒童病人有 17 位。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 12.1 (2.6-49.1) mg 鐵 /g 乾重，追蹤一年。主要療效指標為比較肝臟鐵濃度 (LIC) 自基期至第 52 週之變化，在兩個 EXJADE 治療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 5 mg/kg/day，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於 5 mg 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 位病人中有 8 (15%) 位，合併兩安慰劑組 56 位病人中有 2 (4%) 位。

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 週之絕對數值改變

	起始劑量 ¹			
	安慰劑組 (N=56)	EXJADE 每日 5 mg/kg (N=55)	EXJADE 每日 10 mg/kg (N=55)	EXJADE 每日 20 mg/kg
試驗 4²				
評估之病人人數	54	51	54	-
基期平均肝臟鐵濃度 (mg 鐵 /g 乾重)	16.1	13.4	14.4	-
平均變化 (mg 鐵 /g 乾重) (95% 信賴區間)	+0.4	-2.0	-3.8	-
(-0.6, +1.3)	(-2.9, -1.0)	(-4.8, -2.9)		
試驗 5				
評估之病人人數	-	N=8	N=77	N=43
基期平均肝臟鐵濃度 (mg 鐵 /g 乾重)	-	5.6	8.8	23.5
平均變化 (mg 鐵 /g 乾重) (95% 信賴區間)	-	-1.5	-2.8	-9.1
(-3.7, +0.7)	(-3.4, -2.2)	(-11.0, -7.3)		
1 試驗 4 的隨機劑量或試驗 5 給予的起始劑量				
2 試驗 4 之最小平方平均變化				

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，包含原以安慰劑治療跨組接受 EXJADE 治療的病人。試驗 5 的起始劑量是依據病人完成試驗 4 時的肝臟鐵濃度，肝臟鐵濃度超過 15 mg 鐵 /g 乾重的病人起始劑量為每日 20 mg/kg，肝臟鐵濃度 3-15 mg 鐵 /g 乾重的病人起始劑量為每日 10mg/kg，肝臟鐵濃度小於 3 mg 鐵 /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%，則可持續以每日 5 mg/kg 治療。試驗開始後 6 個月，若肝臟鐵濃度超過 7 mg 鐵 /g 乾重和肝臟鐵濃度相較於基期減少小於 15%，則劑量最高可增加到每日 20 mg/kg。試驗 5 的主要療效指標為肝臟鐵濃度低於 5 mg 鐵 /g 乾重的病人比例。共納入 133 位病人。在開始試驗 5 時，20 位病人的肝臟鐵濃度為低於 5 mg 鐵 /g 乾重。113 位病人的基期肝臟鐵濃度為 5 mg 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 5 mg 鐵 /g 乾重)。具反應之病人包含：39 位基期肝臟鐵濃度超過 15 mg 鐵 /g 乾重以每日 20 mg/kg 治療的病人中有 4 (10%) 位，61 位基期肝臟鐵濃度 5-15 mg 鐵 /g 乾重以每日 10 mg/kg 治療的病人中有 31 (51%) 位。肝臟鐵濃度在第 52 週依不同起始劑量的絕對變化如表 6 所示。

【不相容性】

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。

【儲存方法】

不要儲存在超過 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。

【用法說明】

注意：Exjade 必須放置於兒童拿不到或看不到之處。

製造廠：Novartis Pharma Stein AG

廠 址：Schaffhauserstrasse CH-4332 Stein, Switzerland

國外許可證持有者：Novartis Pharma AG

Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland

藥 商：台灣諾華股份有限公司

地 址：台北市中山區民生東路三段 2 號 8 樓

電 話：(02) 23227777

IPL: 24 Jul 2019

® = 註冊商標

Norvatis Pharma AG, Basel, Switzerland

TWI-060220