NOVARTIS

إكسجيد®

التركيب

المادة الفعالة: ديفيرازيروكس
السواغ: سواغ لعمل أقراص

الشكل الصيدلاني وكمية المادة الفعالة في كل وحدة

أقراص قابلة للانتشار تحتوي على ١٠٠ أو ١٢٥ أو ٢٥٠ أو ٤٠٠ أو ٥٠٠ مجم ديفيرازيروكس

دواعي الاستعمال/ الاستخدامات الممكنة

علاج الهيموسيدرية الناتجة عن نقل الدم

الجرعة وطريقة الاستعمال

الأهداف من العلاج المستخلب للحديد هو إزالة كمية الحديد المعطاة في نقل الدم، وحسب اللازم، تقليل عبء الحديد الزائد الموجود بالفعل. عند اتخاذ القرار بشأن إعطاء علاج مستخلب للحديد يجب أن يوضع في الاعتبار نسبة المخاطرة – الفائدة لكل مريض على حدة.
الجرعة الابتدائية الموصى بها من إكسجيد هي ٢٠ مجم/ كجم من وزن الجسم مرة واحدة يومياً.
يجب أن يؤخذ إكسجيد على معدة خاوية قبل الأكل بـ ٣٠ دقيقة على الأقل، ويُفضّل في نفس الموعد من كل يوم.
تُشتَّت أقراص إكسجيد بتقليبها في كوب من الماء، أو عصير التفاح أو البرتقال غير المكربن (غير الفوار) (١٠٠ – ٢٠٠ ملليلتر) حتى يتم الحصول على مُشتَّت دقيق. بعد شُرب المشتَّت، يجب إعادة تشتيت أي بقايا في كمية صغيرة من الماء أو العصير وتُشرَب. لا ينبغي مضغ الأقراص أو بلعها في الشكل غير المشتت.
يوصَى في المرضى الذين يتلقون نقل الدم بصفة منتظمة (أكثر من ٨ وحدات من خلايا الدم الحمراء المكدَّسة في السنة)، بأن يتم بدء العلاج بإكسجيد عقب حقن حوالي ٢٠ وحدة (بما يكافئ حوالي ١٠٠ ملليلتر/ كجم) من خلايا الدم الحمراء المكدَّسة، وعندما يثبت من المراقبة الإكلينيكية أن هناك زيادة مزمنة في عبء الحديد (فيريتين المصل > ١٠٠٠ ميكروجرام/ لتر أو تركيز الحديد في الكبد > ٢ مجم حديد/ جرام من الوزن الجاف).
يمكن التفكير في جرعة ابتدائية ٣٠ مجم/ كجم/ يوم في المرضى الذين يتلقون أكثر من ١٤ ملليلتر/ كجم/ شهر خلايا دم حمراء مكدَّسة (أي أكثر من ٤ وحدات في الشهر في البالغين) والذين يُبتَغى لديهم خفض التعرض للحديد الكائن بالفعل.
يمكن التفكير في جرعة ابتدائية ١٠ مجم/ كجم/ يوم في المرضى الذين يتلقون أقل من ٧ ملليلتر/ كجم/ شهر خلايا دم حمراء مكدَّسة (أي أقل من وحدتين في الشهر في البالغين) والذين لا يُبتَغى لديهم سواء زيادة أو نقصان مستوى الحديد.
في المرضى الذين يستجيبون بالفعل بشكل جيد لديفيروكسامين، يجب التفكير في جرعة ابتدائية من إكسجيد قيمتها العددية تكافئ نصف جرعة ديفيروكسامين (مثلاً المريض الذي يتلقى ٤٠ مجم/ كجم/ يوم من ديفيروكسامين لخمسة أيام في الأسبوع – أو ما يكافئها – يمكن أن يبدأ بالجرعة ٢٠ مجم/ كجم/ يوم من إكسجيد).
يوصى بمراقبة فيريتين المصل مرة كل شهر، وأن يتم تعديل جرعة إكسجيد على خطوات مقدارها ٥ إلى ١٠ مجم/ كجم/ يوم كل ٣ إلى ٦ أشهر. في المرضى الذين لا يحققون السيطرة الكافية بجرعات يومية ٣٠ مجم/ كجم (مثلاً مستويات فيريتين المصل تزيد دائماً عن ٢٥٠٠ ميكروجرام/ لتر، ولا تُبدي ميلاً للانخفاض بمرور الوقت)، يمكن التفكير في جرعات يومية تصل إلى ٤٠ مجم/ كجم.
لا يوصى بجرعات أعلى من ٤٠ مجم/ كجم/ يوم نظراً لعدم وجود سوى خبرة محدودة عن الجرعات فوق هذا المستوى.
يجب التفكير في خفض الجرعة، على خطوات مقدارها ٥ إلى ١٠ مجم/ كجم، في المرضى الذين يصل لديهم فيريتين المصل إلى المستويات المستهدفة (عادة بين ٥٠٠ و ١٠٠٠ ميكروجرام/ لتر) للحفاظ على مستويات فيريتين المصل في النطاق المستهدف.
إذا كان فيريتين المصل أقل من ٥٠٠ ميكروجرام/ لتر في عدة قياسات متتالية، يجب وقف العلاج. الإخراج البولي للحديد ليس قياساً مناسباً لمراقبة العلاج (انظر **الحرائك الدوائية**).
مثلما يحدث مع أنواع العلاج الأخرى المستخلبة للحديد، من الممكن أن تزيد مخاطرة السُمية بإكسجيد عند إعطاء جرعات شديدة الارتفاع لمرضى لديهم عبء الحديد منخفض أو لديهم مستويات فيريتين المصل مرتفعة بدرجة طفيفة فقط (انظر **التحذيرات والاحتياطات**).

توصيات خاصة بالجرعة

المرضى المسنون، والأطفال، والمراهقون
لا توجد توصيات خاصة بالجرعة.
في الأطفال بين ٢ و < ٦ سنوات من العمر، يكون التعرض أقل مما يحدث في البالغين. لذلك فإن هذه الفئة العمرية قد تحتاج إلى جرعات أعلى مما يلزم في البالغين. غير أن الجرعة الابتدائية يجب أن تكون هي نفس الجرعة كما في البالغين، وبعد ذلك يتم معايرة الجرعة بشكل فردي.
لا يوصَى باستعمال ديفيرازيروكس في الأطفال أقل من سنتين من العمر نظراً لعدم كفاية البيانات عن الأمان والفاعلية (انظر **الحرائك الدوائية**).

المرضى الذين لديهم ضعف كلوي
لم تُجرَ دراسات على إكسجيد في المرضى الذين لديهم ضعف كلوي. يجب توخي الحذر عند استعمال إكسجيد في المرضى الذين لديهم مستويات الكرياتينين في المصل مرتفعة. يُحظر استعمال إكسجيد في المرضى الذين لديهم تصفية الكرياتينين < ٦٠ ملليلتر/ دقيقة.
في المرضى الذين لديهم ضعف كلوي وتصفية الكرياتينين < ٦٠ ملليلتر/ دقيقة، تكون الجرعات الابتدائية هي نفس الجرعات المذكورة عاليه. لمراقبة الاستجابة وضبط الجرعة، (انظر **التحذيرات والاحتياطات**).

المرضى الذين لديهم ضعف كبدي
لم تُجرَ دراسات على إكسجيد في المرضى الذين لديهم ضعف كبدي، ويجب توخي الحذر عند استعماله في هؤلاء المرضى. توصيات الجرعة الابتدائية في المرضى الذين لديهم ضعف كبدي هي نفس التوصيات المذكورة عاليه. يجب مراقبة الوظيفة الكبدية في جميع المرضى قبل بدء العلاج، ثم مرة كل أسبوعين خلال الشهر الأول من العلاج، ومرة كل شهر بعد ذلك (انظر **التحذيرات والاحتياطات**).

موانع الاستعمال

- الحساسية المفرطة المعروفة تجاه المادة الفعالة أو أي من السواغ.
- تصفية الكرياتينين < ٦٠ ملليلتر/ دقيقة.

التحذيرات والاحتياطات

لم تُجرَ دراسات على إكسجيد في المرضى الذين لديهم ضعف كلوي أو كبدي، ويجب توخي الحذر عند استعماله في هؤلاء المرضى. تم البدء في استعمال إكسجيد فقط في المرضى الذين لديهم كرياتينين المصل في النطاق الطبيعي المناسب للسن، والذين لديهم مستويات ترانسأمينيز الكبد عند خط البداية لا تزيد عن ٥ أضعاف الحد الأعلى للنطاق الطبيعي (ULN). يتم إخراج ديفيرازيروكس بدرجة طفيفة عبر الكلى (٨٪ من الجرعة). ويتم إطراحه أساساً بالتحول الجلوكورونيدي، وهو يؤيَّض بدرجة طفيفة (حوالي ٨٪) بإنزيمات سيتوكروم P450 المؤكسدة (انظر **الحرائك الدوائية**). يجب توخي الحذر عند استعمال إكسجيد في المرضى الذين لديهم اضطرابات خلقية في التحول الجلوكورونيدي.

الكليتان

أثناء الدراسات الإكلينيكية، شوهدت زيادات مرتبطة بالجرعة في كرياتينين المصل في بعض المرضى الذين يُعالجون بإكسجيد. في إحدى هذه الدراسات الإكلينيكية، لوحظت زيادات في كرياتينين المصل > ٣٣٪ في قياسين متتاليين في ٣٨٪ من المرضى الذين يتلقون ديفيرازيروكس (إكسجيد) و ١٤٪ من المرضى الذين يتلقون ديفيروكسامين. تم الإبلاغ عن حالات من الفشل الكلوي الحاد، بعضها انتهى بالوفاة، أثناء استعمال إكسجيد في مرحلة ما بعد التسويق (انظر **الآثار المناوئة**). رغم أنه لا يمكن أن يُستبعد تماماً وجود علاقة بين إكسجيد وبين خلل الوظيفة الكلوية في الحالات التي انتهت بالوفاة، إلا أنه يُرجَّح أن الوفاة هي نتيجة للحالة الأصلية لدى هؤلاء المرضى شديدي الاعتلال. حيث أنه قد حدث تحسن في الوظيفة الكلوية في معظم الحالات غير القاتلة عقب وقف العلاج، فإن هذا يشير إلى مساهمة إكسجيد في الفشل الكلوي الحاد.
يوصى بقياس كرياتينين المصل مرتين قبل بدء العلاج. يجب مراقبة كرياتينين المصل أسبوعياً خلال الشهر الأول من العلاج، أو بعد إجراء تعديلات في العلاج، ثم على فترات شهرية بعد ذلك. يجب إجراء اختبارات للكشف عن البروتين في البول مرة كل شهر. ربما تزيد القابلية للمضاعفات في المرضى الذين لديهم من قبل أمراض كلوية، أو في المرضى الذين يتلقون مستحضرات دوائية تُضعف الوظيفة الكلوية. يجب توخي الحذر لضمان الإرواء الكافي في المرضى الذين لديهم إسهال أو قيء.
في المرضى البالغين، يمكن تقليل جرعة إكسجيد بمقدار ١٠ مجم/ كجم إذا شوهدت في قياسين متتاليين زيادة غير متصاعدة في كرياتينين المصل بنسبة > ٣٣٪ فوق متوسط القياسين السابقين للعلاج، ولم توجد أي أسباب أخرى يمكن إرجاع هذه الزيادة إليها.
يجب ملاحظة أنه قد لزم إجراء مثل هذه التعديلات في الجرعة بسبب زيادات الكرياتينين في ١١٪ من المرضى في الدراسات الإكلينيكية. في معظم المرضى الذين احتاجوا إلى خفض الجرعة، لم يرجع كرياتينين المصل إلى خط البداية. في ٦٠٪ من المرضى الذين خُفضت لديهم الجرعة، ظل كرياتينين المصل مرتفعاً بنسبة > ٣٣٪ ولم يرتفع أكثر من ذلك.
يجب وقف استعمال إكسجيد إذا كانت الزيادة في كرياتينين المصل متصاعدة. يجب أيضاً وقف استعمال إكسجيد إذا استمرت الزيادة في كرياتينين المصل أكثر من ٣٣٪ أو إذا انخفضت تصفية الكرياتينين تحت النطاق الطبيعي المناسب للسن. يتحدد استئناف العلاج بناء على الحالة الإكلينيكية للفرد.
في الأطفال، يتم خفض الجرعة بمقدار ١٠ مجم/ كجم إذا ارتفع كرياتينين المصل فوق الحد الأعلى للطبيعي المناسب للسن في قياسين متتاليين.

الكبد

حدثت بصفة غير شائعة (٠,٣٪) في الدراسات الإكلينيكية، ارتفاعات في إنزيمات الترانسأمينيز أكثر من ١٠ أضعاف الحد الأعلى للنطاق الطبيعي، بما يوحي بالالتهاب الكبدي. وردت تقارير في مرحلة ما بعد التسويق عن حدوث فشل كبدي مع إكسجيد. معظم حالات الفشل الكبدي حدثت لدى مرضى لديهم أمراض مصاحبة يُعتد بها، تشمل التليف الكبدي وفشل أعضاء متعددة، وتم الإبلاغ عن حدوث وفاة في بعض هؤلاء المرضى (انظر **الآثار المناوئة**).
يجب مراقبة إنزيمات الترانسأمينيز، والبيليروبين، والفوسفاتيز القلوي في المصل قبل بدء العلاج، ثم مرة كل أسبوعين خلال الشهر الأول من العلاج، ومرة كل شهر بعد ذلك. يجب وقف استعمال إكسجيد إذا حدثت زيادة مستمرة ومتصاعدة في مستويات ترانسأمينيز المصل، ولم توجد أي أسباب أخرى يمكن إرجاع هذه الزيادة إليها. بمجرد استيضاح سبب الاختلالات في اختبار الوظيفة الكبدية، أو بعد رجوعها إلى المستويات الطبيعية، يمكن التفكير في استئناف العلاج بإكسجيد بحذر بجرعة أقل، ثم تُزاد الجرعة تدريجياً.

الآثار على القناة الهضمية

قد يحدث تهيج للقناة الهضمية أثناء العلاج بإكسجيد. تم الإبلاغ عن قروح ونزف بالقناة الهضمية العلوية في المرضى – بما فيهم الأطفال والمراهقين – الذين يُعالَجون بإكسجيد. شوهدت قروح متعددة في بعض المرضى (انظر **الآثار المناوئة**). يجب أن يظل الأطباء والمرضى متنبهين لعلامات وأعراض القروح والنزف بالقناة الهضمية أثناء العلاج بإكسجيد. يجب إجراء مزيد من التقييم والبدء في العلاج المناسب فوراً إذا تم الاشتباه في حدث مناوئ خطير بالقناة الهضمية.
يجب توخي الحذر في المرضى الذين يستعملون إكسجيد بالاشتراك مع المستحضرات الدوائية التي يُعرَف عنها أنها قد تسبب القروح (مثل NSAIDs، أو الكورتيكوستيرويدات، أو البيسفوسفونات التي تؤخذ بالفم) وفي المرضى الذين يستعملون مضادات التجلط (انظر **التآثرات**).

الاضطرابات الجلدية

قد يظهر طفح جلدي أثناء العلاج بإكسجيد. في حالات الطفح الطفيف إلى متوسط الشدة، يمكن الاستمرار في استعمال إكسجيد بدون تعديل الجرعة، حيث أن الطفح غالباً ما يختفي تلقائياً. قد يلزم وقف العلاج إذا كان الطفح أشد. بعد اختفاء الطفح، يمكن استئناف استعمال إكسجيد بجرعة أقل ثم تُزاد الجرعة تدريجياً. في الحالات الشديدة، يمكن استئناف استعمال إكسجيد بالاشتراك مع دورة علاجية قصيرة بالكورتيكوستيرويدات بالفم.

تفاعلات الحساسية المفرطة

تم الإبلاغ عن حالات نادرة من تفاعلات الحساسية المفرطة الخطيرة (مثل الحساسية الفورية الشديدة والوذمة الوعائية)، وهي تحدث في معظم الحالات خلال الشهر الأول من العلاج، في المرضى الذين يُعالَجون بإكسجيد (انظر **الآثار المناوئة**). في حالة حدوث تفاعلات شديدة، يجب اتخاذ الإجراءات الطبية المناسبة المعتادة مع وقف العلاج بإكسجيد.

العينان والأذنان

تم الإبلاغ عن اضطرابات سمعية (نقص السمع) وبصرية (عتامات في العدسة) مع العلاج بإكسجيد (انظر **الآثار المناوئة**). يوصى بإجراء اختبارات سمعية وبصرية (تشمل فحص قاع العين) قبل البدء في العلاج بإكسجيد وعلى فترات منتظمة بعد ذلك (كل ١٢ شهراً). إذا لوحظت اضطرابات، يجب التفكير في خفض الجرعة أو وقف الدواء.

اضطرابات في الدم

وردت تقارير في مرحلة ما بعد التسويق (تقارير تلقائية وتقارير من التجارب الإكلينيكية) عن نقص خلايا الدم في المرضى الذين يُعالَجون بإكسجيد (انظر **الآثار المناوئة**). معظم هؤلاء المرضى كان لديهم من قبل اضطرابات في الدم قد تكون مصحوبة بفشل في النخاع العظمي. العلاقة بين هذه النوبات وبين العلاج بإكسجيد غير مؤكدة. تمشياً مع العلاج الإكلينيكي القياسي لمثل هذه الاضطرابات في الدم، يجب أن يُجرَى بصفة دورية قياس لأعداد خلايا الدم الطرفي. يجب التفكير في وقف العلاج بإكسجيد في المرضى الذين يحدث لديهم نقص في خلايا الدم غير معروف السبب. يمكن التفكير في استئناف العلاج بإكسجيد بمجرد اكتشاف سبب نقص خلايا الدم واستبعاد ارتباطه بإكسجيد بقدر مناسب من التأكيد.

احتياطات عامة

مثلما يحدث مع أنواع العلاج الأخرى المستخلبة للحديد، من الممكن أن تزيد مخاطرة السُمية بإكسجيد عند إعطاء جرعات شديدة الارتفاع لمرضى لديهم عبء الحديد منخفض أو لديهم مستويات فيريتين المصل مرتفعة بدرجة طفيفة فقط.
كإجراء احتياطي عام، يجب مراقبة وزن الجسم والنمو الطولي على فترات منتظمة (كل ١٢ شهراً) في المرضى الأطفال.
لا توجد بيانات متوافرة في الوقت الحالي عن معدل حدوث نوبات الخلية المنجلية، بالمقارنة مع معدل حدوث هذه النوبات في المرضى الذين لا يتلقون العلاج المستخلب.
لم تُجرَ دراسات على إكسجيد في المرضى الذين لديهم زيادة في عبء الألومنيوم ولا ينبغي استعماله لهذا الغرض.
لا ينبغي الجمع بين إكسجيد وبين العلاجات الأخرى المستخلبة للحديد حيث أنه لم يتأكد أمان هذه التوليفات. تحتوي أقراص إكسجيد على لاكتوز (١,١ مجم لاكتوز لكل مجم ديفيرازيروكس). لا يوصى باستعمال هذا المستحضر الدوائي في المرضى الذين لديهم مشاكل وراثية نادرة في شكل عدم تحمُّل الجالاكتوز، أو نقص شديد في إنزيم اللاكتيز، أو سوء امتصاص الجلوكوز والجالاكتوز.

التآثرات

لم تُجرَ دراسات رسمية على استعمال إكسجيد بالتزامن مع المستحضرات المضادة للحموضة المحتوية على الألومنيوم. رغم أن انجذاب ديفيرازيروكس إلى الألومنيوم أقل من انجذابه إلى الحديد، يجب مراعاة مرور فترة ساعتين بين تناول أقراص إكسجيد وتناول المستحضرات المضادة للحموضة المحتوية على الألومنيوم.
في دراسة في المتطوعين الأصحاء، أدى إعطاء إكسجيد بالتزامن مع ميدازولام (أحد الركائز القياسية لإنزيم CYP3A4) إلى خفض التعرض لميدازولام بنسبة ٧٪. هذا التأثير قد يكون أكثر وضوحاً في الممارسة الإكلينيكية. لذلك يجب أيضاً توخي الحذر عند إعطاء ديفيرازيروكس بالاشتراك مع المواد التي تؤيض بواسطة CYP3A4 (مثل سيكلوسبورين، سيمفاستاتين، وسائل منع الحمل الهرمونية) نظراً لإمكانية نقص الفاعلية.
في دراسة في المتطوعين الأصحاء، أدى إعطاء إكسجيد (جرعة واحدة ٣٠ مجم/ كجم) بالتزامن مع جرعات يومية متكررة ٦٠٠ مجم ريفامبيسين (محرض قوي لإنزيم UDP-جلوكورونوسيل ترانسفيريز [UGT]) إلى نقص ٤٤٪ في التعرض لديفيرازيروكس (٩٠٪ CI: ٣٧٪-٥١٪). وبالتالي فإن استعمال إكسجيد بالتزامن مع محرضات UGT القوية (مثل ريفامبيسين، فينيتوين، فينوباربيتال، ريتونافير) قد يقلل فاعلية إكسجيد، ويجب التفكير في زيادة جرعة إكسجيد، بناء على الاستجابة العلاجية.

2059762 R02

في دراسة في المتطوعين الأصحاء، أدى إعطاء إكسجيد (جرعة واحدة ٣٠ مجم/ كجم) بالتزامن مع أحد الركائز القياسية لإنزيم CYP2C8 هو ريباجلينيد (جرعة واحدة ٠.٥ مجم) إلى زيادة ١٣١٪ (٩٠٪ CI: ١٠٣٪–١٦٤٪) و ٦٢٪ (٩٠٪ CI: ٤٢٪–٨٤٪)، على الترتيب، في AUC و C_{max} الخاصة بريباجلينيد. يجب مراقبة مستويات الجلوكوز بدقة إذا تم إعطاء إكسجيد وريباجلينيد بالتزامن معاً. يجب توخي الحذر عند استعمال إكسجيد بالاشتراك مع سائر ركائز CYP2C8، مثل باكليتاكسيل.

لم يُشاهَد أي تأثر بين إكسجيد وديجوكسين.

لم تُجرَ دراسات رسمية على الاستعمال المتزامن لإكسجيد مع فيتامين ج.

لم تُجرَ دراسات على التأثرات بين إكسجيد وبين وسائل التباين المحتوية على جاليوم. من المعروف أن مستخلب الحديد ديفيروكسامين قد يؤدي إلى تشوه نتائج التصوير باستخدام جاليوم- ٦٧ نظراً لاستخلاب جاليوم- ٦٧. لذلك يوصَى بوقف العلاج بإكسجيد قبل خمسة أيام على الأقل من التصوير الوميضي بجاليوم- ٦٧.

عند استعمال إكسجيد بالتزامن مع المستحضرات الدوائية التي يُعرَف أنها قد تسبب القروح (مثل NSAIDs، أو الكورتيكوستيرويدات، أو البيسفوسفونات التي تؤخذ بالفم)، وعند استعمال إكسجيد في المرضى الذين يتلقون مضادات التجلط، قد يؤدي ذلك إلى زيادة مخاطرة تهيج القناة الهضمية (انظر **التحذيرات والاحتياطات**).

الحمل والإرضاع

الحمل

لم تُجرَ دراسات إكلينيكية منضبطة على استعمال إكسجيد أثناء الحمل. أظهرت الدراسات في الحيوانات بعض السُمية التناسلية مع جرعات سامة للأم. لذلك يوصَى بعدم استعمال إكسجيد أثناء الحمل إلا في الضرورة القصوى.

الإرضاع

في الدراسات على الحيوانات، وُجد أن ديفيرازيروكس يُفرز بسرعة وبكثافة في اللبن. لم يُلاحَظ أي تأثير على النسل. لا يُعرَف ما إذا كان ديفيرازيروكس يُفرَز في لبن الإنسان. لا يوصى بالإرضاع من الثدي أثناء العلاج بإكسجيد.

الآثار على القدرة على القيادة وتشغيل الآلات

لم تُجرَ دراسات على آثار إكسجيد على القدرة على القيادة أو تشغيل الآلات. على المرضى الذين يُصابون بالدوار كأثر مناوئ غير شائع، أن يتوخوا الحذر أثناء القيادة أو تشغيل الآلات (انظر **الآثار المناوئة**).

الآثار المناوئة

الآثار الأكثر شيوعاً في التقارير أثناء العلاج طويل الأمد بإكسجيد في المرضى البالغين والأطفال تشمل الاضطرابات الهضمية في حوالي ٢٦٪ من المرضى (أساساً غثيان، قيء، إسهال، أو ألم بطني)، والطفح الجلدي في حوالي ٧٪ من المرضى. هذه التفاعلات مرتبطة بالجرعة، وهي غالباً طفيفة إلى متوسطة، وبصفة عامة عابرة. وهي تختفي عادةً حتى مع استمرار العلاج. تحدث زيادات طفيفة غير متصاعدة في كرياتينين المصل، غالباً في حدود النطاق الطبيعي، في حوالي ٢٦٪ من المرضى. وهي مرتبطة بالجرعة، وتختفي عادةً من تلقاء نفسها ويمكن تخفيفها أحياناً بتقليل الجرعة (انظر **التحذيرات والاحتياطات**).

تم الإبلاغ عن ارتفاعات في إنزيمات الترانسأمينيز الكبدية في حوالي ٢٪ من المرضى. هذه الارتفاعات لم تكن مرتبطة بالجرعة، ومعظم المرضى المعنيين كانت لديهم بالفعل مستويات الترانسأمينيز مرتفعة قبل العلاج بإكسجيد. من غير الشائع (٠.٣٪) أن تحدث ارتفاعات في الترانسأمينيز أعلى من ١٠ أضعاف الحد الأعلى للنطاق الطبيعي، بما يوحي بالالتهاب الكبدي. وردت تقارير في مرحلة ما بعد التسويق عن حدوث فشل كبدي مع إكسجيد. معظم حالات الفشل الكبدي حدثت لدى مرضى لديهم أمراض مصاحبة يُعتد بها، وتشمل التليف الكبدي وفشل أعضاء متعددة، وتم الإبلاغ عن حدوث وفيات في بعض الحالات.

مثلما يحدث مع الأدوية الأخرى المستخلبة للحديد، وردت تقارير غير شائعة عن فقدان القدرة على سمع الترددات العالية وحدوث عتامات في العدسة (كتاركتا مبكرة) في المرضى الذين يُعالَجون بإكسجيد (انظر **التحذيرات والاحتياطات**).

تم الإبلاغ عن الآثار المناوئة التالية في الدراسات الإكلينيكية عقب العلاج بإكسجيد. الآثار المناوئة مذكورة أدناه بالترتيب التنازلي لمعدل التكرار: شائع جداً (≥ ١/١٠)؛ شائع (≥ ١/١٠٠ إلى < ١/١٠)؛ غير شائع (≥ ١/١٠٠٠ إلى < ١/١٠٠)؛ نادراً (≥ ١/١٠٠٠٠ إلى < ١/١٠٠٠)؛ نادراً جداً (< ١/١٠٠٠٠). داخل كل مجموعة من معدلات التكرار، يتم تقديم الآثار المناوئة بالترتيب التنازلي لخطورتها.

الآثار المناوئة من الدراسات الإكلينيكية:

اضطرابات نفسية

غير شائع: قلق، اضطرابات النوم.

اضطرابات الجهاز العصبي

شائع: صداع.
غير شائع: دوار.

اضطرابات العين

غير شائع: كتاركتا مبكرة، اعتلال البقعة.
نادراً: التهاب العصب البصري.

اضطرابات الأذن والدهليز

غير شائع: صمم.

اضطرابات هضمية

شائع: إسهال، إمساك، قيء، غثيان، ألم بطني، انتفاخ البطن، عسر هضم.
غير شائع: نزف من القناة الهضمية، قرحة في المعدة (تشمل القروح المتعددة)، قرحة في الاثني عشر، التهاب المعدة، التهاب البلعوم.
نادراً: التهاب المريء.

اضطرابات كبدية مرارية

شائع: ارتفاع إنزيمات الترانسأمينيز.
غير شائع: التهاب كبدي، حصوات مرارية.

اضطرابات جلدية

شائع: طفح، حكة.
غير شائع: اضطراب التصبغ.

اضطرابات كلوية وبولية

شائع: بيلة بروتينية، ارتفاع كرياتينين المصل (> ULN ولكن < ٢ × ULN).
غير شائع: اعتلال النبيبات الكلوية (متلازمة فانكوني).

اضطرابات عامة

غير شائع: حمى، وذمة، تعب.

الآثار المناوئة المذكورة في التقارير التلقائية يتم الإبلاغ عنها تطوعياً، وبالتالي لا يمكن دائماً تحديد معدل تكرارها بدقة أو العلاقة السببية بينها وبين العلاج.

الآثار المناوئة، من التقارير التلقائية:

اضطرابات الجهاز المناعي

تفاعلات حساسية مفرطة (تشمل الحساسية الفورية الشديدة، الوذمة الوعائية، الشرى).

اضطرابات كبدية

فشل كبدي.

اضطرابات جلدية

التهاب وعائي ناقض لخلايا الدم البيضاء، شرى (أرتيكاريا).

اضطرابات كلوية وبولية

وُصفت حالات من الفشل الكلوي الحاد، بعضها أدى إلى الوفاة (انظر **التحذيرات والاحتياطات**).

اضطرابات الدم والجهاز الليمفاوي

وردت تقارير في مرحلة ما بعد التسويق (تقارير تلقائية وتقارير من الدراسات الإكلينيكية) عن نقص خلايا الدم - ويشمل ذلك نقص خلايا الدم المتعادلة، ونقص الصفيحات الدموية، ونقص كل خلايا الدم - في المرضى الذين يُعالَجون بإكسجيد. معظم هؤلاء المرضى كان لديهم من قبل اضطرابات في الدم مصحوبة في كثير من الأحيان بفشل في النخاع العظمي (انظر **التحذيرات والاحتياطات**). العلاقة بين هذه النوبات وبين العلاج بإكسجيد غير مؤكدة.

تجاوز الجرعة

تم الإبلاغ عن حالات تجاوز للجرعة (٢-٣ أضعاف الجرعة الموصوفة لعدة أسابيع). في حالة واحدة، أدى ذلك إلى التهاب كبدي تحت إكلينيكي وقد اختفى بدون عواقب بعيدة الأجل بعد وقف الجرعة. وقد أمكن تحمل جرعات مفردة ٨٠ مجم/ كجم في مرضى الثالسيميا الذين لديهم زيادة في عبء الحديد، ولم يُلاحَظ عليهم سوى غثيان طفيف وإسهال. وقد استطاع الأشخاص الأصحاء أن يتحملوا بشكل جيد جرعات مفردة تصل إلى ٤٠ مجم/ كجم.

العلامات الحادة لتجاوز الجرعة قد تشمل الغثيان، والقيء، والصداع، والإسهال. يمكن علاج تجاوز الجرعة بتحفيز القيء أو بغسيل المعدة، وبعلاج الأعراض.

الخواص والآثار

الكود ATC: V03AC03

الآثار الدوائية

ديفيرازيروكس هو مُستخلب شديد الانتقائية للحديد (III) يزاول مفعوله عن طريق الفم. وهو لجين ثُلاثي النواتئ يرتبط بالحديد بانجذاب عالي بنسبة ٢: ١. يحفز ديفيرازيروكس إخراج الحديد في البراز. ديفيرازيروكس له أيضاً انجذاب أقل للألومنيوم وانجذاب أقل كثيراً للزنك والنحاس.

أعطى إكسجيد نتائج مماثلة في المرضى الذين لديهم هيموسيدرية مصاحبة لشتى الأمراض الأصلية، مثل بيتا ثالسيميا، أنيميا الخلية المنجلية، متلازمة خلل تنسج النخاع العظمي، أو متلازمة دياموند- بلاكفان.

في المرضى البالغين والأطفال الذين لديهم بيتا ثالسيميا ويتلقون نقل دم متكرر، أدى العلاج بإكسجيد يومياً لمدة سنة واحدة، بجرعات ٢٠ و ٣٠ مجم/ كجم، إلى انخفاضات في إجمالي الحديد في الجسم. في المتوسط، انخفض تركيز الحديد في الكبد بمقدار ٠.٤ و ٨.٩ مجم حديد/ جرام كبد (الوزن الجاف للخزعة)، على الترتيب، وانخفض فيريتين المصل بمقدار ٣٦ و ٩٢٦ ميكروجرام/ لتر، على الترتيب. وكانت نسب إخراج الحديد : إدخال الحديد، على الترتيب، ١.٠٢ (التوازن الصافي للحديد) و ١.٦٧ (النزع الصافي للحديد). يمكن استخدام اتجاهات فيريتين المصل لمراقبة الاستجابة للعلاج.

الخرائك الدوائية

الامتصاص

يُمتَص ديفيرازيروكس عقب الإعطاء بالفم، ويكون الزمن الوسيط حتى بلوغ تركيزات الذروة في البلازما (t_{max}) حوالي ١.٥ إلى ٤ ساعات. ويبلغ التوافر الحيوي المُطلَق (AUC) لديفيرازيروكس من أقراص إكسجيد ٧٢.٥ ± ١٢.٨٪. وقد تضاعف تقريباً التعرُّض الإجمالي (AUC) عند تناول الأقراص مع إفطار غني بالدهون (محتوى الدهون > ٥٠٪ من السعرات) وزاد بنسبة ٥٠٪ تقريباً عند تناول الأقراص مع الإفطار العادي. يزيد التوافر الحيوي (AUC) بدرجة متوسطة (بحوالي ١٣-٢٥٪) عند تناول ديفيرازيروكس ٣٠ دقيقة قبل تناول وجبة ذات محتوى عادي أو مرتفع من الدهون. وكان التعرض الإجمالي (AUC) لديفيرازيروكس عند تناوله بعد تقليب الأقراص في عصير البرتقال أو عصير التفاح مكافئاً للتعرض عقب تقليب الأقراص في الماء (نسب AUC النسبية ١.٣٪ و ٩٠٪ على الترتيب).

التوزيع

ديفيرازيروكس شديد الارتباط ببروتينات البلازما (٩٩٪)، وارتباطه يقتصر تقريباً على ألبومين المصل، وحجم توزيعه صغير ويبلغ حوالي ١٤ لتراً في البالغين.

الأيض

الاقتران بالجلوكورونيد، مع الإخراج اللاحق في الصفراء، هو المسار الأيضي الرئيسي لديفيرازيروكس. يُرجَّح إزالة تقارن الجلوكورونيدات في الإمعاء ثم إعادة الامتصاص (إعادة التدوير المعوي الكبدي). يقترن ديفيرازيروكس بالجلوكورونيد أساساً بواسطة UGT1A1 وبدرجة أقل بواسطة UGT1A3. أيض ديفيرازيروكس المحفَّز بواسطة CYP450 (الأيض التأكسدي) هو قدر ضئيل يمكن إهماله.

الإطراح

يتم إخراج ديفيرازيروكس ومئيضاته أساساً في البراز (٨٤٪ من الجرعة). الإخراج الكلوي لديفيرازيروكس ومئيضاته طفيف (٨٪ من الجرعة، ٦٪ على هيئة ديفيرازيروكس مرتبط بالهيدروكسيل). يتراوح العمر النصفي النهائي للإطراح ($t_{1/2}$) من ٨ إلى ١٦ ساعة.

الخطِّية

الخرائك الدوائية لديفيرازيروكس غير متناسبة مع الجرعة.

يزيد C_{max} و AUC_{0-24h} لديفيرازيروكس بشكل خطِّي تقريباً مع الجرعة تحت ظروف حالة الثبات.

عند إعطاء جرعات متعددة، يزيد التعرُّض بمُعامل تراكم قيمته ١.٣ إلى ٢.٣.

الخرائك الدوائية في فئات خاصة من المرضى

كان التعرُّض الإجمالي لديفيرازيروكس في المراهقين (١٢ إلى ١٨ سنة) والأطفال (٢ إلى ١١ سنة) عقب جرعة مفردة وجرعات متعددة أقل مما يحدث في المرضى البالغين. في الأطفال تحت ٦ سنوات من العمر، كان التعرض أقل بنسبة ٥٠٪ تقريباً عنه في البالغين.

لم يوجد فرق يُعتد به إكلينيكياً بين الإناث والذكور في التصفية الظاهرية لديفيرازيروكس.

لم تُجرَ دراسات على الخرائك الدوائية لديفيرازيروكس في المرضى المسنين (سن ٦٥ سنة أو أكثر).

الضعف الكلوي أو الكبدي

لم تُجرَ دراسات على الخرائك الدوائية لديفيرازيروكس في مرضى الضعف الكلوي أو الكبدي.

البيانات قبل الإكلينيكية

كانت الاكتشافات الأساسية مع العلاج المزمن هي السُمية الكلوية، والتغيرات في القناة المرارية، وعتامة العدسة (كتاركتا). شوهدت نتائج مماثلة في الحيوانات حديثة الولادة واليافعة.

كانت دراسات السُمية الجينية في زجاجيات المختبر إما سالبة (اختبار إيمس، اختبار الزيغ الكروموسومي في الخلايا الليمفاوية البشرية) أو موجبة (اختبار V79). في الجسم الحي، أدت الجرعات القاتلة من ديفيرازيروكس إلى تكوين أنوية دقيقة في النخاع العظمي للجرذان التي ليست لديها زيادة في عبء الحديد. غير أنه لم تُشاهَد هذه الآثار السامة للخلايا في الكبد أو النخاع العظمي للجرذان التي لديها زيادة في عبء الحديد. لم يكن ديفيرازيروكس مسرطناً عند إعطائه للجرذان في دراسة على مدى سنتين، أو للفئران متغايرة الزيجوت المعدَّلة وراثياً عند +/-p53 في دراسة على مدى ستة أشهر.

تم تقييم إمكانية حدوث سُمية تناسلية في الجرذان والأرانب. لم يكن ديفيرازيروكس مسبباً للمسخ، ولكنه أدى إلى زيادة معدل حدوث التغيرات الهيكلية والمواليد الميتة في الجرذان التي تلقت جرعات عالية كانت شديدة السُمية للأمهات التي ليست لديها زيادة في عبء الحديد. لم يسبب ديفيرازيروكس أي آثار أخرى على الخصوبة أو الوظيفة التناسلية.

معلومات أخرى

اللاتوافقات

لا يوصى بتقليب الأقراص في المشروبات الغازية أو اللبن نظراً، على الترتيب، لتكوين زغوة وبطء الانتشار.

العمر الرفي

لا ينبغي استعماله بعد تاريخ انتهاء الصلاحية (= EXP) المطبوع على العبوة.

احتياطات خاصة بالتخزين

انظر العلبة الخارجية.

الصانع

انظر العلبة الخارجية.

أحجام العبوات

أحجام العبوات مختصة بالبلد.

آخر مراجعة للمعلومات

مارس ٢٠٠٩

تاريخ الموافقة (على النص)

١٧ مارس ٢٠٠٩

(®) = علامة تجارية مسجلة

نوفارتس فارما، شركة مساهمة، بازل، سويسرا

هذا دواء

- الدواء مستحضر يؤثر على صحتك، واستهلاكه خلافاً للتعليمات يُعرّضك للخطر.
- اتبع بدقة وصفة الطبيب، وطريقة الاستعمال المنصوص عليها، وتعليمات الصيدلي الذي صرف لك الدواء.
- الطبيب والصيدلي هما الخبيران بالدواء وبنفعه وضرره.
- لا تقطع من تلقاء نفسك مدة العلاج المحددة لك.
- لا تكرر صرف الدواء بدون استشارة الطبيب.

تُحفظ الأدوية بعيداً عن متناول أيدي الأطفال

مجلس وزراء الصحة العرب
اتحاد الصيادلة العرب