

إكسجيد[®]

التركيب

المادة الفعالة: ديفيزايروكس
السواغ: سواغ ليعمل أقراص

الشكل الصيدلاني وكمية المادة الفعالة في كل وحدة

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

دواعي الاستعمال والاستخدامات الممكنة

علاج الهيموسيدرية الناتجة عن نقل الدم

الجرعة وطريقة الاستعمال

الأهداف من العلاج المستخلب للحديد هو إزالة كمية الحديد المعلقة في نقل الدم، وحسب اللازم، لتقليل 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 ٢٠٠ مجم/كجم من وزن الجسم مرة واحدة يوميًا.

يجب أن يؤخذ إكسجيد على معدة خاوية قبل الأكل بـ ٢٠ دقيقة على الأقل، ويُفضل في نفس الموعد من كل يوم. تُشتمت أقراص إكسجيد بتقليبها في كوب من الماء، أو عصير التفاح أو البرتقال غير الكروين (غير الفوار) (١٠٠ - ٢٠٠ مليلتر) حتى يتم الحصول على شتمت دقيق بعد شرب المشتمت، يجب إعادة شتمت أي بقايا في الكمية صغيرة من الماء أو العصير وشرب. لا ينبغي مضغ الأقراص أو بلعها في الشكل غير الشتمت.

يوضع في المرضى الذين يتلقون نقل الدم بصفة منتظمة (أكثر من ٨ وحدات من خلايا الدم الحمراء المكثفة في السنة)، بأن يتم بدء العلاج بإكسجيد عقب حقن حوالي ٢٠ وحدة (بما يكافئ حوالي ١٠٠ مليلتر/كجم) من خلايا الدم الحمراء المكثفة، وعندما يثبت من المراقبة الإكلينيكية أن هناك زيادة مزمنة في عبء الحديد (فيريتين المصل) < ١٠٠٠ ميكروجرام/لتر أو تركيز الحديد في الكبد < ٢٠ مجم/حديد/لتر من الوزن الجاف).

يمكن التفكير في جرعة ابتدائية ٢٠٠ مجم/كجم/يوم في المرضى الذين يتلقون أكثر من ١٤ مليلتر/كجم/شهر خلايا دم حمراء مكثفة (أي أكثر من ٤ وحدات في الشهر في البالغين) والذين يُمتَقَى لديهم خفض التعرض للحديد الكائن بالفعل.

يمكن التفكير في جرعة ابتدائية ١٠٠ مليلتر/كجم/يوم في المرضى الذين يتلقون أقل من ٧ مليلتر/كجم/شهر

خلايا دم حمراء مكثفة (أي أقل من وحدتين في الشهر في البالغين) والذين لا يُمتَقَى 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 (مثلا المرض الذي يتلقى ٤٠٠ مجم/كجم/يوم من ديفيروكسامين لخمسة أيام في الأسبوع - أو ما يكافئها - يمكن أن يبدأ بالجرعة ٢٠٠ 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 ٢٠٠ مجم/كجم (مثلاً مستويات فيريتين المصل تزيد دائماً عن ٢٥٠٠ ميكروجرام/لتر، ولا يُبدي ميلاً للانخفاض بمرور الوقت)، يمكن التفكير في جرعة يومية تصل إلى ٤٠٠ مجم/كجم/يوم على جرعات أعلى من ٤٠٠ 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 و١٠٠٠ 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 للديفيد ليس قياساً مناسباً لمراقبة العلاج (انظر **المخارئة** للحديد).

مثلما يحدث مع أنواع العلاج الأخرى المستخلبة للحديد، من الممكن أن تزيد مخاطرة الشمية 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 والمرحوضون

لا توجد توصيات خاصة بالجرعة.

في الأطفال بين ٢ و٦ 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 يوصى باستخدام ديفيزايروكس في الأطفال أقل من سنتين من العمر نظراً لعدم كفاية البيانات عن الأمان والفاعلية (انظر **المخارئة للموافقة**).

المرضى الذين لديهم ضعف كبدوي

لم تُجر دراسات على إكسجيد في المرضى الذين لديهم ضعف كبدوي. يجب توخي الحذر عند استعمال إكسجيد في المرضى الذين لديهم مستويات الكرياتينين في المصل مرتفعة. يُنظَر استعمال إكسجيد في المرضى الذين لديهم

تصفية الكرياتينين > ٦٠ مليلتر/دقيقة.

في المرضى الذين لديهم ضعف كبدوي وتصفية الكرياتينين < ٦٠ مليلتر/دقيقة، تكون الجرعات الابتدائية في نفس الجرعات المذكورة عليه. لمراقبة الاستجابة وضبط الجرعة، (انظر **التحذيرات والاحتياطات**).

المرضى الذين لديهم ضعف كبدوي

لم تُجر دراسات على إكسجيد في المرضى الذين لديهم ضعف كبدوي، ويجب توخي الحذر عند استعماله في هؤلاء المرضى. توصيات الجرعة الابتدائية في المرضى الذين لديهم ضعف كبدوي هي نفس التوصيات المذكورة عليه. 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 مليلتر/دقيقة

التحذيرات والاحتياطات

لم تُجر دراسات على إكسجيد في المرضى الذين لديهم ضعف كبدوي أو كبدوي، ويجب توخي الحذر عند استعماله في هؤلاء المرضى. يجب استعمال إكسجيد فقط في المرضى الذين لديهم كرياتينين المصل في النطاق الطبيعي المناسب للسِّن، والذين لديهم مستويات ترانسأمينيز الكبد عند خط البداية لا تزيد عن ٥ أضعاف الحد الأعلى للنطاق الطبيعي (ULN). يتم إخراج ديفيزايروكس بدرجة طفيفة عبر الكلى (من الجرعة) ويتم إطراره أساساً بالتحويل الجلوكورونيدي، وهو يُوخِّض بدرجة طفيفة (حوالي ٨/٨) بإنزيمات سيتوكروم P450 المأدسة (انظر **المخارئة الدوائية**).

يجب توخي الحذر عند استعمال إكسجيد في المرضى الذين لديهم اضطرابات خلقية في التحويل الجلوكورونيدي، ودرت تقارير في مرحلة ما بعد التسويق عن حدوث فشل كبدوي مع إكسجيد، معظم حالات الفشل الكبدوي حدثت لدى مرضى لديهم أمراض صحاحية يُعتد بها، تشمل التليف الكبدوي وفشل أعضاء متعددة، وتم الإبلاغ عن حدوث وفاة في بعض هؤلاء المرضى (انظر **الأثار الجانبية**).

يجب مراقبة التزامات الترانسأمينيز، والبيروبروين، والفسفاتييز الكلوي 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 استبعاد 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.

الاحتياطات يجب مراقبتها في المرضى الذين لديهم مستويات الكرياتينين 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 البيروتين في البول مرة كل شهر، ربما تزيد القابلية للمضاعفات في المرضى الذين لديهم من قبل أمراض كلوية. يجب في المرضى الذين يتلقون مستحضرات دوائية تُصَفِّف الوظيفة الكلوية. يجب توخي الحذر لضمان الإرواء الكافي في المرضى الذين لديهم إسهال أو في المرضى البالغين، يمكن تقليل جرعة إكسجيد بمقدار ١٠ مجم/كجم إذا شوهدت في قياسين متتاليين زيادة في نمتضاعفة في كرياتينين المصل بنسبة > ٢٢٪ 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، ٨٪ من المرضى الذين خفضت لديهم الجرعة، ظل كرياتينين المصل مرتفعاً بنسبة < ٢٢٪ ولم يرتفع أكثر من هذا.

يجب وقف استعمال إكسجيد إذا كانت الزيادة في كرياتينين المصل متصاعدة، يجب أيضاً وقف استعمال إكسجيد إذا استمرت الزيادة في كرياتينين المصل أكثر من ٢٢٪ أو إذا انخفضت تصفية الكرياتينين تحت النطاق الطبيعي المناسب للسِّن. يتحدد استئناف العلاج بناء على الحالة الإكلينيكية للفردي.

في الأطفال، يتم خفض الجرعة بمقدار ١٠ مجم/كجم إذا ارتفع كرياتينين المصل فوق الحد الأعلى الطبيعي المناسب للسِّن في قياسين متتاليين.

الكبد

حدثت بصفة نادرة (٠.٢٪) في الدراسات الإكلينيكية، ارتفاعات في إنزيمات الترانسأمينيز أكثر من ١٠ أضعاف الحد الأعلى للنطاق الطبيعي، بما يوحي بالتهاب الكبدي.

وردت تقارير في مرحلة ما بعد التسويق عن حدوث فشل كبدوي مع إكسجيد، معظم حالات الفشل الكبدوي حدثت لدى مرضى لديهم أمراض صحاحية يُعتد بها، تشمل التليف الكبدوي وفشل أعضاء متعددة، وتم الإبلاغ عن حدوث وفاة في بعض هؤلاء المرضى (انظر **الأثار الجانبية**).

يجب مراقبة التزامات الترانسأمينيز، والبيروبروين، والفسفاتييز الكلوي 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 استبعاد 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.

الأثار 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 يُعالجون بإكسجيد. شوهدت قروح متعددة في بعض المرضى (انظر **الأثار الجانبية**). يجب أن ينظر الأطباء والمرضى منتبهين لعلامات وأعراض القروح والنزف بالقناة الهضمية أثناء العلاج بإكسجيد. يجب إجراء مزيد من التقييم والبدء في العلاج المناسب فوراً إذا تم الاشتباه في حدث منأوى خطير بالقناة الهضمية.

في المرضى الذين لديهم إسهال أو في المرضى البالغين، يمكن تقليل جرعة إكسجيد بمقدار ١٠ مجم/كجم إذا شوهدت في قياسين متتاليين زيادة في قد تسبب الفروخ (مثل NSAIDs، أو الكورتيكوستيرويدات، أو اليبسوفوسفات التي تُؤخذ بالفم) وفي المرضى الذين يستعملون مضادات التجلط (انظر **التأثرات**).

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 يخفئ تلقائياً. قد يلزم وقف العلاج إذا كان الطفح 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 للكورتيكوستيرويدات بالفم.

تفاعلات الحساسية المتقوية

لا الإبلاغ عن حالات نادرة من تفاعلات الحساسية المفرطة الشديدة (مثل الحساسية الفورية الشديدة والوزمة الوعائية) التي تحدث في معظم الحالات خلال الشهر الأول من العلاج، في المرضى الذين يُعالجون بإكسجيد (انظر **الأثار الجانبية**). في حالة حدوث تفاعلات شديدة، يجب اتخاذ الإجراءات الطبية المناسبة المعتادة مع وقف العلاج بإكسجيد.

العينان والأذنان

لا الإبلاغ من اضطرابات سمعية (نقص السمع) وبصرية (تعامات في العضة) مع العلاج بإكسجيد في الأواميونيم. (انظر **الأثار الجانبية**). 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 يُعالجون بإكسجيد (انظر **الأثار الجانبية**). معظم هؤلاء المرضى كان لديهم من قبل اضطرابات في الدم قد تكون مصحوبة بفشل في النخاع العظمي. العلاقة بين هذه الاضطراب وبين العلاج بإكسجيد غير مؤكدة. تشتملاً مع العلاج الإكلينيكي القياسي لمثل هذه الاضطرابات في الدم، يجب أن يُجرى فحص دورية قياس أعداد 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 الشمية 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 الخلة المنجلية، بالمقارنة مع معدل حدوث النوبات في المرضى الذين لا يتلقون العلاج المستخلب. لم تُجر دراسات على إكسجيد في المرضى الذين لديهم زيادة في عبء الأيونيموم ولا ينبغي استعمال لهذا الغرض. لا ينبغي الجمع بين إكسجيد وبين العلاجات الأخرى المستخلبة للحديد حيث أنه لا يتأكد أمام هذه المخاطر. تحتوي أقراص إكسجيد على لاكتوز (١.١ مجم لاكتوز لكل مجم ديفيزايروكس). لا يوصى باستعمال هذا المستحضر الدوائي في المرضى الذين لديهم مشاكل وراثية نادرة في شكل عدم تحمل اللاكتوز، أو نقص شديد في إنزيم اللاكتيز، أو سوء امتصاص الجلوكوز والجالاكتوز.

التأثرات

لم تُجر دراسات رسمية على استعمال إكسجيد بالتزامن مع المستحضرات المضادة للمموضعة الحثوية على الأيونيموم. رغم أن انجذاب ديفيزايروكس إلى الأيونيموم أقل من انجذابه إلى الحديد، يجب مراعاة مرور فترة ساعتيين بين تناول أقراص إكسجيد وتناول المستحضرات المضادة للمموضعة الحثوية على الأيونيموم.

في دراسة في المتطوعين الأصحاء، أدى إعطاء إكسجيد بالتزامن مع ميثانولام (أحد الركائز القياسية لإنزيم CYP3A4) إلى خفض التعرض لميثانولام بنسبة ٨٧٪. هذا التأثير قد يكون أكثر وضوحاً في الممارسة الإكلينيكية. لذلك يجب أيضاً توخي الحذر عند إعطاء ديفيزايروكس بالاشتراك مع المواد التي تُؤثِّر بواسطة CYP3A4 (مثل سيكلوسبورين، سيمفلاستاتين، وسائل منع الحمل الهرمونية) نظراً لإمكانية نقص الفاعلية.

في دراسة في المتطوعين الأصحاء، أدى إعطاء إكسجيد (جرعة واحدة ٢٠٠ مجم/كجم) بالتزامن مع جرعات يومية متكررة ٦٠٠ مجم ريفامبيسين (ممرض قوي لإنزيم جلوكورونوسيل ترانسفيريز [UGT]) إلى نقص ٤٤٪ في التعرض لديفيزايروكس (٨٠٪ CI، < ٥١٪). وبالتالي فإن استعمال إكسجيد بالتزامن مع ممرضات UGT القوية (مثل ريفامبيسين، فينيتوتين، فينوباربيتال، ريتونايفير) قد يقلل فاعلية إكسجيد، ويجب التفكير في زيادة جرعة إكسجيد، بناءً على الاستجابة العلاجية.

في دراسة في دراسة في الموضوعين **الأصحاء**، أدى إعطاء إكسجيد (جرعة واحدة ٢٠ م/مجم/كجم) بالتزامن مع أحد الركائز القياسية إنترين CYP2C8 هو ريباجليتيند (جرعة واحدة ٥٠٠ مجم) إلى زيادة ٢٣٦٪ (٩٠.٢٪ CI: ٨٧.٢-١٠٧.٢) و٧٧٪ (٩٠.٠٪ CI: ٨٤.٢-٩٥.٨)، على التوالي، في AUC و C_{max} الخاصة بريباجليتيند. يجب مراقبة مستويات الجلوكوز بدقة إذا تم إعطاء إكسجيد وريباجليتيند بالتزامن معاً. يجب توخي الحذر عند استعمال إكسجيد بالاشتراك مع سائر ركائز CYP2C8، مثل باكليتاكسيل.

لم يُشاهد أي تآثر بين إكسجيد وديجوكسين. لم تُجر دراسات رسمية على الاستعمال التّزامن لإكسجيد مع فيتامين ج.

لم تُجر دراسات على التآثرات بين إكسجيد وبين وسائل التّباين المحتوية على جاليوم، من المعروف أنّ مستخبل الحديد ديفيروكساميس قد يؤدي إلى تشوه نتائج التصوير باستخدام جاليوم-٦٧ نظراً لاستنخال جاليوم-٦٧. لذلك يوصى بوقف العلاج بإكسجيد قبل خمسة أيام على الأقل من التصوير الوميضي بجاليوم-٦٧.

عند استعمال إكسجيد بالتزامن مع المستحضرات الدوائية التي يُؤرّف أنها قد تسبب الفروح (مثل NSAIDs، أو الكورتيكوستيرويدات، أو اليسيفوسفونات التي تؤخذ بالقم)، وعند استعمال إكسجيد في المرضى الذين يتلقون مضادات التخثر، قد يؤدي ذلك إلى زيادة مخاطرة تهبج الغثاة الهيمية (انظر **التحذيرات والاحتياطات**).

الحمل والإرضاع

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

الإرضاع

في الدراسات على الحيوانات، وُجد أن ديفيرازيروكس يُفرز بسرعة وبكثافة في لبن الئيل. لم يُلاحظ أي تآثر في النسل. لا يُعرّف ما إذا كان ديفيرازيروكس يُفرز في لبن الإنسان. لا يوصى بالإرضاع من الثدي أثناء العلاج بإكسجيد.

الأثار على القدرة على القيادة وتشغيل الآلات

لم تُجر دراسات على آثار إكسجيد على القدرة على القيادة أو تشغيل الآلات. على المرضى الذين يُصليون بالدوار كآثر مؤاوق غير شائع، أن يتوخوا الحذر أثناء القيادة أو تشغيل الآلات (انظر **الآثار المتأولة**).

الآثار المتأولة

الآثار الأكثر شيوعاً في التقارير أثناء العلاج طويل الأمد بإكسجيد في المرضى البالغين والأطفال تشمل الاضطرابات الهيمية في حوالي ٢٦٪ من المرضى (أساساً غثيان، في، 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 الترانسأميناز الكبدية في حوالي ٢٪ من المرضى. هذه الارتفاعات لم تكن مرتبطة بالجرعة، ومعظم المرضى العديين كانت لديهم بالفعل مستويات الترانسأميناز مرتفعة قبل العلاج بإكسجيد. من غير الشائع (٠.٢٪) أن تحدث ارتفاعات في الترانسأميناز أعلى من ١٠ أضعاف الحد الأعلى للنطاق الطبيعي، بما يوحى 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 يُعدّ بها، وتشمل التليف الكبدي وفشل أعضاء متعددة، وتم الإبلاغ عن حدوث وفيات في بعض الحالات.

متلماً يحدث مع الأدوية الأخرى المستخلبة للحديد، وردت تقارير غير شائعة عن فقدان القدرة على جمع التردبات العالية وحدوث غثامات في العدسة (كتاركتا ميكرة) في المرضى الذين يُعالجون بإكسجيد (انظر **التحذيرات والاحتياطات**).

تم الإبلاغ عن الآثار المتأولة المتأخرة في الدراسات الإكلينيكية عقب العلاج بإكسجيد. الآثار المتأولة مذكورة أنهاء بالترتيب التنازلي لعدد التكرار: شائع جداً (> ١٠/٨)؛ شائع (> ١٠/٨ - < ١٠٠/٨)؛ غير شائع (> ١٠٠٠/٨ - < ١٠٠٠٠/٨)؛ نادراً (> ١٠٠٠٠/٨ - < ١٠٠٠٠٠/٨)؛ داخل كل مجموعة من معدلات التكرار، يتم تقديم الآثار المتأولة بالترتيب التنازلي لخطورتها.

الآثار المتأولة من الدراسات الإكلينيكية:

اضطرابات نفسية

غير شائع؛ قلق، اضطرابات المزاج.

اضطرابات الجهاز العصبي

شائع؛ صداع.

غير شائع؛ دوار.

اضطرابات العين

غير شائع؛ كتاركتا ميكرة، اعتلال البقعة.

نادراً؛ التهاب العصب البصري.

اضطرابات الأذن والهمليز

غير شائع؛ صمم.

اضطرابات هضمية

شائع؛ إسهال، إمساك، في، غثيان، ألم بطني، انتفاخ البطن، عسر هضم.

غير شائع؛ نزف من الغثاة الهيمية، قرحة في المعدة (تشمل القروح المتعددة)، قرحة في الاثني عشر، التهاب المعدة، التهاب البلدي في حوالي ٧٪ من المرضى. هذه التفاعلات مرتبطة بالجرعة، وهي غالباً طفيفة نادراً؛ التهاب المريء.

اضطرابات كبدية، مرارية

شائع؛ ارتفاع إنزيمات الترانسأميناز.

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، ومة، تعب.

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

الآثار المتأولة، من التقارير التفقائية:

اضطرابات الجهاز المناعي

تفاعلات حساسية مفرفة (تشمل الحساسية الغورية الشديدة، الزئمة 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 الهضموي

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 يُعالجون بإكسجيد. معظم هؤلاء المرضى كان لديهم من قبل اضطرابات في الدم مصحوبة في كثير من الأحيان بفشل في الشخاع 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 احدثت بدون عواقب بعيدة الأجل بعد وقف الجرعة. وقد أمكن تحمل جرعات مفردة ٨٠ م/مجم/كجم في مرضى الثالسيميا الذين لديهم زيادة في عيب الحديد، ولم يُلاحظ عليهم سوى غثيان طفيف وإسهال. وقد استطاع الأشخاص الأصحاء، أن يتحملوا بشكل جيد جرعات مفردة تصل إلى ٤٠ م/مجم/كجم.

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

الخواص والآثار

الكود: V03AC03، ATC: V03A03

الآثار الدوائية

ديفيرازيروكس هو مُستخَلَب شديد الانتقائية للجديد (III) يزاوُل مفعوله عن طريق الفم. وهو لَين ثلاثي النواتي يرتبط بالبريد بانهِجاذب عالي بنسبة ٢-١٠. يحتَظ ديفيرازيروكس إخراج العديد في البراز. ديفيرازيروكس له أيضاً انهِجاذب أقل للألومنيوم وانهِجاذب أقل كثيراً للزنك والنحاس.

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

في المرضى البالغين والأطفال الذين لديهم بيتا ثالسيميا ويتلقون ثقل دم متكرر، أو في العلاج بإكسجيد يوميًا لمدة سنة واحدة، وجرعات ٢٠ و ٣٠ م/كجم، إلى انخفاضات في إجمالي الحديد في الجسم، في المتوسط، انخفض تركيز الحديد في الكبد بمقدار ٠.٤ و ٨.٩ م/مجم/حديد/ جرام كبد (الوزن الجاف للخزعة)، على الترتيب، وانخفض فيريتين المصل بمقدار ٢٦ و ٩٢٦ ميكروجرام/لتر، على الترتيب. وكانت نسب إخراج الحديد : إدخال الحديد، على الترتيب، ١٠.٢ (التوازن الصافي للحديد) و ١٠.٦٧ (النزع الصافي للحديد). يمكن استخدام اتجاهات فيريتين المصل لمراقبة الاستجابة للعلاج.

الحراك 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 المطلق (AUC) لديفيرازيروكس من أقراص إكسجيد ٥. ٧٢.٠±١٢.٠٪، وقد تضاعف تقريباً التَعَرُض الإجمالي (AUC) عند تناول الأقراص مع إَظْطار غني بالدهون (محتوى الدهون < ٥٠٪ من السرعات) وزاد بنسبة ٥٠٪ تقريباً عند تناول الأقراص مع الإَظْطار العادي. يزيد التوافر الحيوي (AUC) بدرجة متوسطة (بحوالي ١٢-٢٥٪) عند تناول ديفيرازيروكس ٣٠ دقيقة قبل تناول وجبة ذات محتوى عالي أو مرتفع من الدهون. وكان التعرض الإجمالي (AUC) لديفيرازيروكس عند تناوله بعد تقليب الأقراص في عصير البرتقال أو عصير التفاح مكافئاً لتعريض عقب تقليب الأقراص في الماء (نسب AUC النسبية ١٠٣٪ و ٩٠٪ على التوالي).

التوزيع

ديفيرازيروكس شديد الارتباط ببروتينات البلازما (٨٩٪)، وارتباطه يقتصر تقريباً على البرومين المصل، وحمج توزيعه صغير ويبلغ حوالي ١٤ لتراً في البالغين.

الأض

الافتقار بالجلكولورونيد، 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 بالملوكورونيد أساساً بواسطة UGT1A١ ويدرجة أقل بواسطة UGT1A٣. أيضاً ديفيرازيروكس المُعَفَّر بواسطة CYP450 (الأيض التاكسدي) هو قدر ضئيل يمكن إهماله.

الإخراج

يتم إخراج ديفيرازيروكس ومنتجاته أساساً في البراز (٨٤٪ من الجرعة). الإخراج الكلوي لديفيرازيروكس ومنتجاته طفيف (٨٪ من الجرعة، ٦٪ على هيئة ديفيرازيروكس مرتبط بالهيدروكسيل). يتراوح العمر النصفوي النهائي للإخراج (t_{1/٢}) من ٨ إلى ١٦ ساعة.

الحَظِيَة

الحراك الدوائية لديفيرازيروكس غير متناسبة مع الجرعة.

يزيد C_{max} و AUC_{0-٢٤h} لديفيرازيروكس بشكل خطّي تقريباً مع الجرعة تحت ظروف حالة الثبات. في الجرعة ٨٪ من الجرعة، ٦٪ على هيئة ديفيرازيروكس مرتبط بالهيدروكسيل). يتراوح العمر النصفوي النهائي للإخراج (t_{1/٢}) من ٨ إلى ١٦ ساعة.

الحراك الدوائية في فئات خاصة من المرضى

كان التَعَرُض 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 يُعدّ به إكلينيكيًا بين الإناث والذكور في التصفية الظاهرية لديفيرازيروكس. لم تُجر دراسات على الحراك الدوائية لديفيرازيروكس في المرضى المسنين (سن ٦٥ سنة أو أكثر).

الضعف الكلوي أو الكبدي

لم تُجر دراسات على الحراك الدوائية لديفيرازيروكس في مرضى الضعف الكلوي أو الكبدي.

البيانات قبل الإكلينيكية

كانت الاكتشافات الأساسية مع العلاج المزمن هي السمية الكلوية، والتغيرات في الغثاة المرارية، وعتامة العدسة (كتاركتا). شهدت نتائج مماثلة في الحيوانات حديثة الولادة والبالغفة.

كانت دراسات السمية الجينية في زجاجيات المختبر إما سلبية (اختبار إيمس، اختبار الزئج الكروموسومي في الخلايا الليفوية البشرية) أو موجبة (اختبار V79). في الجسم الحي، أدت الجرعات القاتلة من ديفيرازيروكس التي تكونون أثنوية دقيقة في الشخاع العظمي للجرذان التي ليست لديها زيادة في عيب الحديد. غير أنه لم تُشاهد هذه الآثار السامة للخلايا في الكبد أو الشخاع العظمي للجرذان

التي لديها زيادة في عيب الحديد. لم يكن ديفيرازيروكس مسرطناً عند إعطائه للجرذان في دراسة على مدى سنتين، أو للفئران متغايرة الزيجوت المعدلة وراثياً عند p53+٠ في دراسة على مدى ستة أشهر. تم تقييم إمكانية حدوث سمية تناسلية في الجرذان والأرانب. لم يكن ديفيرازيروكس مسبباً للمسخ، ولكنه أدى إلى زيادة معدل حدوث التغيرات الهيكلية والموليدية المبنة في الجرذان التي تلقت جرعات عالية كانت شديدة السمية للأمهات التي ليست لديها زيادة في عيب الحديد. لم يسبب ديفيرازيروكس أي آثار أخرى على الخصوبة أو الوظيفة التناسلية.

معلومات أخرى

الاتفاقات

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

المرفي

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

احتياطات خاصة بالتحزين

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

(٤) علامة تجارية مسجلة

أحجام العبوات مختصة بالبلد.
نوفارتس فارما، شركة مساهمة، بازل، سويسرا

هذا دواء

- دواء مستحضر يؤثر على صحتك، واستهلاكه خلافاً للتعليمات يُعزّضك للخطر.
- اتبِ بدقة وصفة الطبيب، وطريقة الاستعمال المخصوص عليها، وتعليمات الصيدلي الذي صرف لك الدواء.
- الطبيب والصيدلي هما الخياران بالدواء ويتنعه وضرره.
- لا تقبل مع 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 الصيدالة العرب