解 鐵 定 膜衣錠 90、180、360 毫克
Jadenu® Film-Coated Tablets 90 mg, 180 mg, 360 mg

警語：腎衰竭，肝衰竭及胃腸出血

腎衰竭

- Jadenu 會造成急性腎衰竭與死亡，特別是有既有疾病及血液疾病處於惡化期的患者。
- 開始治療前應重複兩次測量血清肌胺酸酐 (creatinine) 濃度及測定肌胺酸酐清除率，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患者，開始治療的第一個月應每週監測血清肌胺酸酐濃度，之後至少每個月監測一次。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 (參考 [劑量與使用方法] 和 [警語及注意事項] 章節)。

肝衰竭

- Jadenu 會造成肝損害，包含肝衰竭及死亡。
- 所有患者都應於開始治療前、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) 患者不應使用 Jadenu，中度肝功能不全 (Child-Pugh B) 患者應降低劑量 (參考 [劑量與使用方法] 和 [警語及注意事項] 章節)。

胃腸出血

- Jadenu 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患者。
- 監測患者，若有疑似胃腸潰瘍或出血的徵象和症狀時，應停用 Jadenu (參考 [劑量與使用方法] 和 [警語及注意事項] 章節)。

JADENU

Jadenu 是鐵螯合劑。

[成分與劑型]

劑型

膜衣錠

有效成份

每一 Jadenu 膜衣錠含 90、180 或 360 毫克有效成分 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 $C_{21}H_{15}N_3O_4$，分子量為 373.4。

[賦形劑]

Cellulose microcrystalline、Crospovidone、Povidone K30、Magnesium stearate、Colloidal silicon dioxide、Poloxamer 188、Opadry blue。

[適應症]

治療因輸血而導致慢性鐵質沈著症 (輸血性血鐵質沉積) 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沉著症。

[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有慢性鐵質沈著之證據時 (例如血清儲鐵蛋白 (serum ferritin) > 1000 μg/L)，開始 Jadenu 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患預期的臨床治療效益和風險評估來決定。

Jadenu 膜衣錠是 deferasirox 經過劑量調整的劑型，生體可用率較 Exjade 可溶錠高 (參考 [臨床藥學] 章節)。從原本接受 Exjade 可溶錠治療轉換成 Jadenu 治療的病患，Jadenu 的劑量應較 Exjade 低 30%，並取最接近的整顆錠劑使用，請見表 3。轉換劑型後的第一個月應每週監測血清肌酸酐 (creatinine) 濃度。

一般對象族群

起始劑量

建議起始劑量為每日 14 mg/kg。

每月輸血量大於 14 mL/kg 濃縮紅血球 (packed RBC) 的患者，目標在於降低鐵質沈積的起始劑量為每日 21 mg/kg。

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

對於接受 deferoxamine 治療而控制良好的患者而言，可考慮以 deferoxamine 劑量的三分之一作為 Jadenu 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) 的患者，改用 Jadenu 後可以每日 14 mg/kg 為其起始劑量)，請見表 1 及表 3。

劑量調整

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 (serum ferritin) 變化趨勢，每 3 到 6 個月調整 Jadenu 劑量。劑量可逐步以 3.5~7 mg/kg 調整，並依據每一位患者的反應及治療目標 (維持或減輕鐵負荷) 來調整。患者在 21 mg/kg 劑量治療下未有獲得良好控制時 (例如血清儲鐵蛋白 (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 28 mg/kg 的劑量。不建議使用超過 28 mg/kg 的劑量，因為只有少數使用超過此劑量的經驗。

對於血清儲鐵蛋白 (serum ferritin) 量已達目標值 (通常介在 500 至 1,000 μg/L) 的患者，應考慮以 3.5~7 mg/kg 逐步降低劑量，以維持血清儲鐵蛋白 (serum ferritin) 量於目標範圍內並將過度螯合的風險降至最低。如果血清儲鐵蛋白 (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 Jadenu 施用於低鐵負荷或血清儲鐵蛋白 (serum ferritin) 量稍微偏高的患者時，毒性風險可能會提高 (參考 [警語及注意事項] 章節)。

NOVARTIS

衛部藥輸字第 027308 號
衛部藥輸字第 027310 號
衛部藥輸字第 027309 號

Jadenu 膜衣錠及 Exjade 可溶錠的對應劑量請見表 1。

表 1 因輸血而導致慢性鐵質沈著症：建議劑量

	Jadenu 膜衣錠	Exjade 可溶錠	輸血量		血清儲鐵蛋白
起始劑量	14 mg/kg/day	20 mg/kg/day	100 ml/kg of PRBC*	或	> 1000 μg/L
其他起始劑量	21 mg/kg/day	30 mg/kg/day	> 14 ml/kg/month of PRBC*		
	7 mg/kg/day	10 mg/kg/day	< 7 ml/kg/month of PRBC*		
接受 deferoxamine 治療且控制良好的患者 **	deferoxamine 劑量的三分之一	deferoxamine 劑量的二分之一			
劑量調整 (每 3 到 6 個月)	增加劑量				> 2500 μg/L
	3.5-7 mg/kg/day 至最高劑量 28 mg/kg/day	5-10 mg/kg/day 至最高劑量 40 mg/kg/day			
	降低劑量				
	3.5-7 mg/kg/day 當達到目標時	5-10 mg/kg/day			500-1000 μg/L
最高劑量	28 mg/kg/day	40 mg/kg/day			
考慮中止治療					< 500 μg/L

* Packed Red Blood Cells (濃縮紅血球)

** 詳細劑量轉換說明請見表 3

非輸血依賴型海洋性貧血患者之慢性鐵質沉著症

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)，或血清儲鐵蛋白 (serum ferritin) 持續高於 800 μg/L) 之證據時才開始使用。肝臟鐵濃度 (LIC) 為測定鐵質沉著的較佳方法，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。

Jadenu 膜衣錠是 deferasirox 經過劑量調整的劑型，生體可用率較 Exjade 可溶錠高 (參考 [臨床藥學] 章節)。從原本接受 Exjade 可溶錠治療轉換成 Jadenu 治療的病患，Jadenu 的劑量應較 Exjade 低 30%，並取最接近的整顆錠劑使用。轉換劑型後的第一個月應每週監測血清肌酸酐 (creatinine) 濃度。

起始劑量

建議起始劑量為每日 7 mg/kg。

劑量調整

建議每個月監測血清儲鐵蛋白 (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，若患者肝臟鐵濃度在 7 mg 鐵 /g 乾重以上或血清儲鐵蛋白持續高於 2000 μg/L 且未出現下降趨勢且患者耐受度良好，可考慮每次以 3.5~7 mg/kg 提高 Jadenu 劑量。不建議使用超過 14 mg/kg，因尚無非輸血依賴型海洋性貧血之慢性鐵質沉著症患者使用超過此劑量的經驗。

未評估肝臟鐵濃度及血清儲鐵蛋白 (serum ferritin) 在 2000 μg/L 以下的患者，不應使用超過 7 mg/kg 的劑量。

以大於 7 mg/kg 劑量治療的患者，在肝臟鐵濃度低於 7 mg 鐵 /g 乾重或血清儲鐵蛋白低於 2000 μg/L 以下時，建議降低劑量至 7 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 乾重或血清儲鐵蛋白小於 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患者，重新給予 Jadenu 治療的研究資料，因此不建議重新給予治療。

Jadenu 膜衣錠及 Exjade 可溶錠的對應劑量請見表 2。

表 2 非輸血依賴型海洋性貧血患者之慢性鐵質沉著症：建議劑量

	Jadenu 膜衣錠	Exjade 可溶錠	肝臟鐵濃度 (LIC)*		血清儲鐵蛋白
起始劑量	7 mg/kg/day	10 mg/kg/day	≥ 5 mg Fe/g dw	或	> 800 μg/L
劑量調整 (每 3 到 6 個月)	增加劑量		≥ 7 mg Fe/g dw	或	> 2000 μg/L
	3.5-7 mg/kg/day	5-10 mg/kg/day			
	降低劑量		< 7 mg Fe/g dw	或	≤ 2000 μg/L
	3.5-7 mg/kg/day	5-10 mg/kg/day			
最高劑量	14 mg/kg/day	20 mg/kg/day			
	7 mg/kg/day	10 mg/kg/day	未評估	及	≤ 2000 μg/L
中止治療			< 3 mg Fe/g dw	或	< 300 μg/L
重新治療				不建議	

* 肝臟鐵濃度 (LIC) 為測定鐵質沉著的較佳方法

因輸血而導致慢性鐵質沈著症及非輸血依賴型海洋性貧血患者之慢性鐵質沉著症

Jadenu 膜衣錠、Exjade 可溶錠及 deferoxamine 之劑量轉換請見表 3。

表 3 劑量轉換

Jadenu 膜衣錠之每日劑量	Exjade 可溶錠之每日劑量	Deferoxamine 之劑量 **
3.5 mg/kg	5 mg/kg	10 mg/kg
7 mg/kg	10 mg/kg	20 mg/kg
10.5 mg/kg	15 mg/kg	30 mg/kg
14 mg/kg	20 mg/kg	40 mg/kg
17.5 mg/kg	25 mg/kg	50 mg/kg
21 mg/kg	30 mg/kg	60 mg/kg
24.5 mg/kg	35 mg/kg	不適用 *
28 mg/kg	40 mg/kg	不適用 *

* Deferoxamine 仿單中不建議使用

** 接受 deferoxamine 治療且控制良好的患者

特殊族群

腎功能不全的患者

Deferasirox 在腎功能不全患者的臨床研究資料尚不充分。對於血清肌胺酸酐 (creatinine) 濃度高於該年齡層的正常值上限之患者，Jadenu 必須謹慎使用。肌胺酸酐清除率介於 40 至 60 mL/min 的患者，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。對於基期血清肌胺酸酐小於其年齡應有正常上限 2 倍的患者建議的起始劑量與肌胺酸酐正常患者相同。每個月都應該監測所有患者的血清肌胺酸酐 (creatinine) 濃度，而且必要時每日劑量可降低 7 mg/kg。血清肌胺酸酐大於正常上限 2 倍的患者不應使用 Jadenu(參考 [警語及注意事項] 章節)。

肝功能不全的患者

Deferasirox 曾在肝功能不全患者執行一臨床研究。重度肝功能不全 (Child-Pugh C) 患者不應使用 Jadenu，中度肝功能不全 (Child-Pugh B) 患者的起始劑量應降低 50%。當本品用於輕度肝功能不全患者時，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)。所有患者都應於開始治療前、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)。

兒童患者

對於兒童患者的建議劑量與成年人相同。建議每月監測血清儲鐵蛋白，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，必須考慮兒童患者隨時間而改變的體重。

老年人患者

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

服藥方法

Jadenu 膜衣錠應配水整顆吞服。無法吞服的病患，可將 Jadenu 磨碎，並加入軟質食物，例如：優格或蘋果泥中一併服用。磨碎後的 Jadenu 應立刻使用完畢。Jadenu 應每天服用一次，最好能在固定時間服用，可空腹或與輕食併服 (參考 [臨床藥學] 章節)。

[禁忌]

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 2 倍。

高危險群骨髓增生不良症候群 (MDS) 患者，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患者。

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患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，故老年患者應謹慎使用。

Deferasirox 上市後曾發生嚴重及致死的不良反應。以老年患者為主，故老年患者應更頻繁監測不良反應。

Deferasirox 在腎功能不全患者的臨床研究資料尚不充分，因此對於此類患者應謹慎使用。

腎功能不全

在某些以 deferasirox 治療的患者中，發現血清肌胺酸酐 (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。

Deferasirox 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 deferasirox 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 deferasirox 治療的病人出現與劑量相關的血清肌胺酸酐升高，此項升高的發生率高於使用 deferoxamine 治療的病人 (38% 對 14%)。

所有患者都應於開始治療前評估血清肌胺酸酐 (creatinine) 濃度和肌胺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患者，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。此類病患在服藥的第一個月，應每週監測血清肌胺酸酐 (creatinine) 和 / 或肌胺酸酐清除率一次或調整治療劑量，之後每月監測一次。肌胺酸酐清除率介於 40 至 60 mL/min 的患者，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。

目前已有患者接受 deferasirox 治療而產生腎小管病變的報告。這些患者多為患有 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。

病患發生腹瀉或嘔吐時，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胺酸酐 (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 Jadenu 每日劑量可降低 7 mg/kg (參考 [劑量與使用方法] 章節)。對於兒童患者，如果在連續兩次診療中血清肌胺酸酐 (creatinine) 濃度上升至超過該年齡層的正常值上限，則劑量可降低 7 mg/kg。

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，則應中止 Jadenu 治療，之後可依據個人臨床狀況重新開始 Jadenu 治療。

肝功能不全

Jadenu 不建議用於重度肝功能不全 (Child-Pugh C) 之患者。(參考 [劑量與使用方法] 及 [臨床藥學] 章節。Deferasirox 療法僅建議用於基期肝轉胺酶 (liver transaminases) 濃度最高至 5 倍正常值上限的患者。

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，顯示患者可能有肝炎症狀。在上市後通報病例中，曾有使用 deferasirox 的患者產生肝衰竭。大部份通報的肝衰竭患者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 Jadenu 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 Jadenu 治療。

血液疾病

上市後監測報告中，曾有病患以 deferasirox 治療發生血球減少 (自發性報告及來自臨床試驗)。大多數的病患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 deferasirox 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。若病患發生不明原因的血球減少時，應考慮中止 Jadenu 治療，一旦釐清血球減少的原因後，可重新開始 Jadenu 治療。

胃腸失調

Jadenu 治療可能會產生胃腸不適。接受 deferasirox 治療之患者，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患者。亦曾在某些患者觀察到多發性潰瘍 (參考 [不良反應] 章節)。在進行 Jadenu 療法時，醫師和患者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 Jadenu 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 < 50×10^9/L 的患者，需謹慎小心 (參考「藥物交互作用」)。

高過敏性反應

使用 deferasirox 的患者罕有嚴重過敏反應 (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 Jadenu 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，Jadenu 不應使用在曾對 deferasirox 產生過敏反應的病患。

皮膚疾病

藥品上市後曾有嚴重皮膚不良反應 (severe cutaneous adverse reactions, SCARs) 的案例報告，包含危及生命或致命的史帝芬強生症候群 (Stevens-Johnson syndrome, SJS)、中毒性表皮壞死 (toxic epidermal necrolysis, TEN) 及嗜酸性粒細胞增多症及全身性症狀的藥物反應 (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS)。應告知病人嚴重皮膚不良反應的徵象和症狀，並且密切監測。若懷疑發生嚴重皮膚不良反應應立即停用 Jadenu 且不應再次給藥。

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

在 Jadenu 治療期間可能出現皮疹。對於輕度至中度的皮疹，可以繼續使用 Jadenu 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 Jadenu。

視覺與聽力

使用 deferasirox 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 Jadenu 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

建議每月測量血清儲鐵蛋白 (serum ferritin) 以評估患者對治療的反應 (參考 [劑量與使用方法] 章節)。如果血清儲鐵蛋白 (serum ferritin) 持續降到低於 500 μg/L (因輸血導致慢性鐵質沉著症) 或低於 300 μg/L (非輸血依賴型海洋性貧血患者之慢性鐵質沉著症)，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儲鐵蛋白量僅輕微上升的患者使用過高劑量的 Jadenu 時，其毒性之風險可能會升高。

建議每月監測血清儲鐵蛋白，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儲鐵蛋白濃度接近目標範圍時，建議更密切監測血清儲鐵蛋白濃度以及腎和肝功能。可以考慮降低劑量以避免過度螯合。

在 deferasirox 可溶錠臨床試驗的 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，可定期監測兒童患者體重與身高的成長 (每年)。

[對於開車及操作機器的影響]

尚未有 Jadenu 是否會影響開車及操作機器的能力的研究。使用 Jadenu 後曾經歷頭暈這個少見的不良反應的患者，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患者的臨床試驗中，長期接受 deferasirox 可溶錠劑型治療的成年人與兒童患者中，最常報告的不良反應包括：約 26% 的患者有胃腸道不適 (主要為噁心、嘔吐、腹瀉、或腹痛)，及約 7% 患者有皮疹。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、非進行性的血清肌胺酸酐 (creatinine) 濃度增加，大部份在正常範圍內，發生於約 36% 患者中。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)。

在以 deferasirox 可溶錠治療因輸血而導致慢性鐵質沈著症患者的臨床試驗中，約 2% 患者有肝轉胺酶 (liver transaminases) 濃度上升的情況，這與劑量沒有相關，而且大部份這樣的患者在接受 deferasirox 之前已經有偏高的濃度。轉胺酶 (transaminases) 濃度升高至超過 10 倍正常值上限而疑似肝炎，並不常見 (0.3%)。曾有使用 deferasirox 的患者產生肝衰竭之上市後通報病例。大部份通報的肝衰竭患者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沉著症患者，以隨機分配、雙盲、安慰劑對照、為期一年的 deferasirox 可溶錠臨床試驗，在給予每日每公斤 10 毫克的 deferasirox 可溶錠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 deferasirox 可溶錠的患者中，分別有 5.5% 及 1.8% 患者被通報有不正常血清肌胺酸酐及肌胺酸酐清除率；有 1.8% 的患者被通報其肝轉胺酶 (transaminases) 濃度升高至超過 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 deferasirox 可溶錠治療的患者中並不常見 (參考 [警語及注意事項] 章節)。

臨床試驗以 deferasirox 可溶錠治療時所發生的藥品不良反應報告，如下列表 4 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 4 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、搔癢
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：	血清肌胺酸酐 (creatinine) 濃度增加
常見：	蛋白尿
少見	腎小管病疾 (Fanconi 氏症)
一般疾病及投與部位狀況	
少見：	發燒、水腫、疲倦

一項評估使用 deferasirox 膜衣錠及可溶錠之安全性試驗，共 173 位成年人及兒童病患，患有輸血依賴型海洋性貧血或骨髓增生不良症候群，並接受藥品治療 24 週。觀察到膜衣錠及可溶錠之安全性特性相似。

上市後自發性報告的藥物不良反應列表

表 5 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 5 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 (大多數血清肌胺酸酐 ≥ 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
史帝芬強生症候群、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，曾有病患以 deferasirox 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)。大多數的病患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 deferasirox 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

目前已有患者接受 deferasirox 治療而產生腎小管病變的報告。這些患者多為患有 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)、患有輸血性血鐵質沉積，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) 測得血清肌胺酸酐上升 > 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% 的孩童身上發現丙氨酸轉胺酶 (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 deferasirox 有關的不良反應是丙氨酸轉胺酶 (ALT) 上升 (21%)、天門冬氨酸轉氨酶 (AST) 上升 (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 Jadenu 全身性暴露量的藥物

在一項健康自願者試驗中，deferasirox (30 mg/kg 單一劑量，可溶錠劑型) 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，Jadenu 和強效 UGT 誘導劑 (例如 rifampicin、phenytoin、phenobarbital、ritonavir) 可能會造成 Jadenu 療效降低。若併用 Jadenu 和強效 UGT 誘導劑時，應依照治療臨床反應，考慮提高 Jadenu 劑量。

與食物的交互作用

當與高脂食物併服時，Deferasirox 膜衣錠的 C_{max} 會些微提升 (約 29%)。Jadenu 可以空腹服用或與輕食併服 (參考 [臨床藥學] 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 deferasirox 可溶錠和 midazolam (一種 CYP3A4 的受質) 會使 midazolam 暴露量下降 17% (90% CI: 8% - 26%)。在臨床上，此作用也許更為明顯。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 deferasirox (30 mg/kg/day 重複劑量，可溶錠劑型) 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 deferasirox 和 repaglinide 時，應謹慎監測血糖。不能排除 deferasirox 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 deferasirox (30 mg/kg/day 重複劑量，可溶錠劑型) 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%)。Deferasirox 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 deferasirox 和 theophylline 時，應監測 theophylline 的濃度，且亦須考量降低 theophylline 之劑量。Deferasirox 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

根據文獻報導，併用 deferasirox 和 busulfan，會造成 busulfan 的濃度－時間曲線下面積 (AUC) 上升。其藥物交互作用機轉目前尚不清楚。合併使用 deferasirox 和 busulfan 時應謹慎小心，並且監測病人 busulfan 血中濃度。

其他訊息

於健康自願者中，Deferasirox 與毛地黃 (digoxin) 未發現有交互作用。

Deferasirox 與維他命 C 的併用，尚未有正式的研究。每日 200 mg 維他命 C 的劑量並未發現與後續不良反應相關。

Deferasirox 與其他鐵離子螯合劑 (deferoxamine、deferiprone) 併用，在臨床試驗、上市後經驗及目前已發表的文獻中所觀察到的安全性都和單一療法一致。

Deferasirox 與含鋁制酸劑的併用，尚未有正式的研究。雖然 deferasirox 對鋁比對鐵有較低的親和性，但 deferasirox 不應與含鋁制酸劑一同服用。

Deferasirox 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患者，可能會增加胃腸不適的風險 (參考 [警語及注意事項] 章節)。

[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。

為謹慎起見，除非明確地有需要，建議懷孕期間不要使用 Jadenu。

動物資料

利用大鼠與兔子評估造成生殖毒性的可能性。

這些試驗顯示，deferasirox 並無致畸胎性，但高劑量會導致大鼠骨骼變異和死胎的頻率增加，對非鐵質過度負荷的母親造成嚴重的毒性。

Deferasirox 不會對生育或生殖造成其他影響。

授乳

風險摘要

目前尚不知道 deferasirox 是否會分泌到人類乳汁中。

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 Jadenu 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。

[藥物過量]

投與高達 40 mg/kg 單一劑量可溶錠劑型 (相當於 28 mg/kg 的 Jadenu) 於正常受試者中，仍可良好地容忍。

急性用藥過量的早期徵象是對消化的影響，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），其於治療後緩解。

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濃度持續低迷。

[藥效學特性]

在鐵平衡的代謝研究中，於鐵質沈積的海洋性貧血的成年患者，Deferasirox 可溶錠劑型每日 10、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 /kg/ 天。

JADENU®

1927139 TW 39

Reading direction (39)

Deferasirox 曾對於因輸血而有慢性鐵質沈著的成年人及兒童患者 (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、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患者，每日以 deferasirox 可溶錠 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)。

Deferasirox 在患有其他貧血而有鐵質沈著現象的患者中，也有類似的反應。每日 10 mg/kg (可溶錠劑型) 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患者或換血的患者中，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，其可用於監測對本療法的反應。

於心肌鐵質沉積之患者 (核磁共振 T2* < 20 ms)，給予 deferasirox 治療後，由核磁共振觀察超過 3 年 T2* 值的改善顯示，Deferasirox 可排除心肌鐵質。對於無心肌鐵質沉積之患者雖然持續接受輸血暴露，以 deferasirox 治療後，經過一年的觀察，Deferasirox 可預防心肌鐵質沉積 (維持 T2 > 20 ms)。

非輸血依賴型海洋性貧血之慢性鐵沉著症患者，Deferasirox 每日 10 mg/kg(可溶錠劑型) 的劑量治療一年可以使肝臟鐵平均濃度比基期值減少 3.8 mg 鐵 /g 乾重，而安慰劑組的患者則增加 0.38 mg 鐵 /g 乾重。除此之外，Deferasirox 每日 10 mg/kg (可溶錠劑型) 的劑量治療一年可以使血清儲鐵蛋白 (serum ferritin) 比基期值平均降低 222 μg/L，而安慰劑組則增加 114.5 μg/L。

[藥物動力學]

Jadenu 是經過劑量調整的 deferasirox 劑型，比 Exjade 可溶錠劑型有更高的生體可用率。劑量調整後，在禁食的情況下，360 毫克 Jadenu 膜衣錠的平均濃度 – 時間曲線下面積 (AUC) 和 500 毫克 Exjade 可溶錠劑型的相當。C_{max} 提升約 30% (90% CI：20.3% - 40.0%)；然而，在臨床暴露量 / 反應分析中，並無證據顯示這樣的提升有臨床相關的影響。

吸收

Deferasirox (可溶錠劑型) 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，Deferasirox (可溶錠) 的絕對生體可用率 (AUC) 約為 70%。膜衣錠的絕對生體可用率仍未被確定。Jadenu 膜衣錠的生體可用率比 Exjade 可溶錠高 36%。食物交互作用試驗中，比較健康受試者在禁食、低脂飲食 (脂肪提供的卡路里小於總量的 10%) 與高脂飲食 (脂肪提供的卡路里大於總量的 50%) 的情況下，膜衣錠的吸收情形，結果顯示低脂飲食會使 AUC 及 C_{max} 有些微降低 (分別降低 11% 及 16%)。而高脂飲食會讓 AUC 及 C_{max} 上升 (分別上升 18% 及 29%)。劑型改變與高脂飲食所導致的 C_{max} 上升可能具有加成性，因此建議空腹或在輕食後服用 Jadenu。

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 (腸肝再循環)。

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} 幾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。

特殊族群

兒童患者

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) 中的總暴露低於成年人患者。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。

性別

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調整，因此不預期有臨床後續反應。

老年人

Deferasirox 尚未對老年人患者 (≧ 65 歲) 進行藥物動力學試驗。

腎或肝功能不全

腎功能不全患者並未進行 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) 患者相較於 6 位肝功能正常之患者提高 16%，而在 6 位中度肝功能不良 (Child-Pugh B) 患者則相較於 6 位肝功能正常之患者提高 76%。Deferasirox 在體內的平均最高血中濃度，輕度到中度肝功能不良患者相較於肝功能正常之患者提高 22%。對於重度肝功能不全 (Child-Pugh C) 之患者的影響，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 5 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患者進行 deferasirox 可溶錠和 Desferal (deferoxamine) 的比較。年齡 ≥ 2 歲的患者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 deferasirox 可溶錠，或分配至起始劑量至少每週 5 天 20 至 60 mg/kg 皮下 Desferal (deferoxamine)。隨機分配至 deferoxamine 組的患者，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) 於基期和治療 12 週後，以肝臟組織切片或非侵入性生物磁磁化率量測術 (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 mg Fe/g 乾重 (dw) 者其肝臟鐵濃度 (LIC) 減少至 < 7 mg Fe/g 乾重 (dw)，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。若成功率的 95% 信賴區間 (雙邊) 下限差異在 -15% 之上，即聲稱 deferasirox 可溶錠不劣於 deferoxamine。

總共有 586 位患者接受隨機分配，所有組別的人口統計學特性未有偏差。51% 的患者年齡 < 16 歲。Deferasirox 可溶錠整體成功率為 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 6)。

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 (Deferasirox 可溶錠劑量 20 或 30 mg/kg，以及 deferoxamine 劑量 ≥ 35 mg/kg) 的患者群，則顯示出不劣性。Deferasirox 可溶錠和 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) 患者，經每日一次 deferasirox 可溶錠 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 deferasirox 可溶錠劑量為 5 至 30 mg/kg 之間，有劑量相關效應 (表 6)。

表 6　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

計畫書建議劑量 (mg/kg/day)		平均實際開立劑量 (mg/kg/day)		鐵排出量 / 鐵攝取量比率		血清儲鐵蛋白 (μg/L) 自基期以來平均值改變量 ± SD	
Deferasirox 可溶錠	Deferoxamine	Deferasirox 可溶錠	Deferoxamine	Deferasirox 可溶錠 Mean ± SD (n)	Deferoxamine Mean ± SD (n)	Deferasirox 可溶錠 Mean ± SD (n)	Deferoxamine Mean ± SD (n)
5	20-30	6.2 ± 1.6	33.9 ± 9.9	0.58 ± 0.328 (15)	0.95 ± 0.101 (13)	+1189 ± 700 (15)	+211 ± 459 (13)
10	25-35	10.2 ± 1.2	36.7 ± 9.2	0.67 ± 0.365 (68)	0.98 ± 0.217 (75)	+833 ± 817 (73)	+32 ± 585 (77)
20	35-50	19.4 ± 1.7	42.4 ± 6.6	1.02 ± 0.398 (77)	1.13 ± 0.241 (87)	-36 ± 721 (80)	-364 ± 614 (89)
30	≥ 50	28.2 ± 3.5	51.6 ± 5.8	1.67 ± 0.716 (108)	1.44 ± 0.596 (98)	-926 ± 1416 (115)	-1003 ± 1428 (101)

第二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患者，進行 1 年 deferasirox 可溶錠治療療效和安全性的開放性、非對照性、第 II 期試驗。患者依基期肝臟鐵濃度 (LIC) 接受每日一次 5、10、20 或 30 mg/kg deferasirox 可溶錠治療。Deferasirox 可溶錠的主要療效指標為顯著大於 50% 之成功率。

本試驗中共有 184 位患者接受治療：85 位患者為 β 型海洋性貧血，99 位患者為其他先天性或後天性貧血 (骨髓增生不良症候群，n=47；Diamond-Blackfan 症候群，n=30；其他，n=22)。19% 患者年齡 < 16 歲，16% 患者 ≥ 65 歲。37% 患者先前未接受過螯合劑療法。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 劑量不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 乾重 (dw)，含基期和試驗結束時肝臟鐵濃度 (LIC) 數據且接受每日一次 20 至 30 mg/kg deferasirox 可溶錠的患者，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對肝臟鐵濃度 (LIC) 值呈統計顯著下降 (-5.5 ± 7.4 mg Fe/g 乾重 (dw)，p <0.001，t 檢定)。血清儲鐵蛋白 (serum ferritin) 以及鐵排出量 / 鐵攝取量比率在 deferasirox 可溶錠劑量為每日一次 5 至 30 mg/kg 時，亦有劑量相關效應。

第三項試驗是針對鐮狀細胞性疾病以及輸血性血鐵質沉積患者進行的試驗。本試驗為開放性、隨機分配、第 II 期試驗，評估 1 年期 deferasirox 可溶錠相對於 deferoxamine 的治療療效和安全性。依基期肝臟鐵濃度 (LIC)，患者隨機分配至 deferasirox 可溶錠每日一次 5、10、20 或 30 mg/kg 劑量組，或每週 5 天、每日一次 20 至 60 mg/kg 皮下 deferoxamine 劑量組。

本試驗中共有 195 位患者接受治療：deferasirox 可溶錠組有 132 位，deferoxamine 組有 63 位。44% 患者 <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臟鐵濃度 (LIC) 評估之患者所組成) 的肝臟鐵濃度 (LIC) 上，deferasirox 可溶錠治療組 (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 1 級風險) 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 (EFS: event-free survival，一項複合型指標，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。

安全性特性與先前在 MDS 成人病患中進行的試驗一致。

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、單一組別試驗，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 ≥ 56% 的患者研究族群：114 位患者基礎期的 T2* 值 >5 至 <20 ms 代表有心肌鐵質沉著症 (治療族群)，78 位患者心肌 T2* ≥ 20 ms 代表非臨床重大心臟鐵質沉著 (預防族群)。在治療族群中，deferasirox 可溶錠起始劑量為 30 mg/kg/day，最多可調升至 40 mg/kg/day。在預防族群中，deferasirox 可溶錠起始劑量為 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* (幾何平均 ± 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%，代表顯著改善 16% (p <0.0001)。在治療族群中，65% 的患者觀察到 T2* 改善，14.3% 患者 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 型海洋性貧血患者其心臟鐵質沉著情況。

在一年核心試驗給予 deferasirox 可溶錠治療的患者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，於全部患者，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 7。

T2* 值與基期值的幾何平均數比率，在全部患者提高了 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%。長達三年持續給予患者每天大於 30 毫克 / 公斤的劑量 (可溶錠劑型)，有效的降低海洋性貧血伴有心肌鐵質沉著症患者的心肌鐵質，以 T2* 值回復正常或改善至較低心臟衰竭風險分類的患者數目表示，見表 8。

表 7　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)	E_1 結束 (第 2 年)	E_2 結束 (第 3 年)
整體	11.20 (n=105)	12.9 (n=105) (p<0.0001)	14.79 (n=95) (p<0.0001)	17.12 (n=68) (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 8　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 ΔT2* 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 deferasirox 可溶錠對於 10 歲以上非輸血依賴型海洋性貧血患者之慢性鐵質沉著症所進行之臨床試驗。納入患者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 位患者隨機分配進入試驗，55 位分配至接受每日 deferasirox 可溶錠 5 mg/kg，56 位分配至接受每日 deferasirox 可溶錠 10 mg/kg，56 位分配至接受安慰劑 (相對於接受 deferasirox 可溶錠 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 deferasirox 可溶錠的劑量。納入的患者包含 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 位患者 (57%)，HbE β 型海洋性貧血患者有 49 位 (30%)，α 型海洋性貧血患者有 22 位 (13%)。試驗中兒童患者有 17 位。東西方族群患者的比例為 42% 及 57%。所有患者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 deferasirox 可溶錠治療組明顯優於安慰劑組 (p ≤ 0.001，表 9)。除此之外，每日 10 mg/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 10 mg/kg 組 55 位患者中有 15 (27%) 位，每日 5 mg/kg 組 55 位患者中有 8 (15%) 位，合併兩安慰劑組 56 位患者中有 2 (4%) 位。

表 9　非輸血依賴型海洋性貧血之鐵質沉著患者其肝臟鐵濃度在第 52 週之絕對數值改變

	起始劑量 [1]			
	安慰劑組 (N=56)	deferasirox 可溶錠 每日 5 mg/kg (N=55)	deferasirox 可溶錠 每日 10 mg/kg (N=55)	deferasirox 可溶錠 每日 20 mg/kg
試驗 4 [2]				
評估之患者人數	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)	+0.4	-2.0	-3.8	-
(95% 信賴區間)	(-0.6, +1.3)	(-2.9, -1.0)	(-4.8, -2.9)	-
試驗 5				
評估之患者人數	-	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)	-	-1.5	-2.8	-9.1
(95% 信賴區間)	-	(-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 deferasirox 可溶錠治療先前納入第四項試驗患者之開放性試驗，包含原以安慰劑治療跨組接受 deferasirox 可溶錠治療的患者。試驗 5 的起始劑量是依據患者完成試驗 4 時的肝臟鐵濃度，肝臟鐵濃度超過 15 mg 鐵 /g 乾重的患者起始劑量為每日 20 mg/kg，肝臟鐵濃度 3-15 mg 鐵 /g 乾重的患者起始劑量為每日 10 mg/kg，肝臟鐵濃度小於 3 mg 鐵 /g 乾重的患者則再觀察不給藥。如果患者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 乾重的患者比例。共納入 133 位患者。在開始試驗 5 時，20 位患者的肝臟鐵濃度為低於 5 mg 鐵 /g 乾重。113 位患者的基期肝臟鐵濃度為 5 mg 鐵 /g 乾重以上，其中有 39 (35%) 位患者達到主要指標 (肝臟鐵濃度低於 5 mg 鐵 /g 乾重)。具反應之患者包含：39 位基期肝臟鐵濃度超過 15 mg 鐵 /g 乾重以每日 20 mg/kg 治療的患者中有 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 治療的患者中有 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 9 所示。

一項評估使用 deferasirox 膜衣錠及可溶錠之安全性試驗，共 173 位成年人及兒童病患，患有輸血依賴型海洋性貧血或骨髓增生不良症候群，並接受藥品治療 24 週。觀察到膜衣錠及可溶錠之安全性特性相似。在使用膜衣錠組患者上觀察到，治療順從性增加、患者滿意度較高及較好的口服性。

[非臨床之安全性資料]

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，臨床前資料顯示對於鐵質沈著患者無特殊傷害。主要發現是腎毒性及眼球水晶體混濁 (白內障)。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動物剝奪鐵的緣故所造成。

[不相容性]

不適用。

[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。
Jadenu 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：Jadenu 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, 4332 Stein, Switzerland
分包裝廠：S.C. Sandoz S.R.L.
廠　址：Str. Livezeni nr.7A, 540472, Targu Mures, Jud. Mures, Romania.
國外許可證持有者：Novartis Pharma AG
地　址：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-311220