

المرتبة على استخدام المستحضر المتمثلة في حدوث قصور في وظائف الكلى والكبد وحدث نزيف في الجهاز الهضمي والتي قد تؤدي أحيانا إلى الوفاة - لا سمح الله - .

لذا نأمل من معاليكم/سعادتكم التعميم على جميع القطاعات الصحية التابعة لكم وتوجيه الممارسين الصحيين خصوصاً أطباء أمراض الدم والأورام والصيدلة الإكلينيكيين بضرورة إتباع التعليمات والإجراءات الاحترازية التي تقترحها الهيئة عند استخدام مستحضر Deferasirox (Exjade®) وهي على النحو التالي:

الخطة الاحترازية لخفض المخاطر على الكلى:

١. يجب عمل تقييم لوظائف الكلى وذلك بفحص مستوى الكرياتينين في الدم و/أو معدل تصفية الكرياتينين مرتين قبل بداية العلاج وتكرار هذه الفحوصات إضافة إلى فحص مستوى البروتين في البول بشكل شهري بعد ذلك.
٢. يجب عدم استخدام المستحضر للمرضى الذين لديهم معدل تصفية الكرياتينين أقل من ٤٠ مل/دقيقة أو إذا كان مستوى الكرياتينين في الدم ضعف الحد الأعلى للمستويات الطبيعية.
٣. يجب توخي الحذر عند استخدام مستحضر Exjade® للمرضى الذين معدل تصفية الكرياتينين لديهم ما بين ٤٠ - ٦٠ مل/دقيقة أو في حالة ارتفاع مستوى الكرياتينين في الدم عن الحدود الطبيعية العليا حسب الفئة العمرية، خصوصاً عند وجود عوامل خطورة تزيد من احتمالية الفشل الكلوي مثل استخدام أدوية أخرى، أو الجفاف، أو الالتهابات الحادة.
٤. في حالة وجود ارتفاع متزايد في مستوى الكرياتينين في الدم عن الحدود العليا للمستويات الطبيعية يجب إيقاف استخدام مستحضر Exjade®. كما يجب تقييم حالة المريض عند الرغبة في استخدام المستحضر مجدداً.
٥. في حالة ملاحظة ارتفاع غير متزايد في مستوى الكرياتينين بنسبة تفوق ٣٣٪ عنها قبل البدء في استخدام المستحضر في زيارتين متتاليتين وعدم وجود مسببات أخرى لهذه الزيادة يمكن تقليل الجرعة اليومية إلى ١٠ ملجم/كجم لدى البالغين.



٦. في حالة وجود عوامل خطورة قد تزيد من فرصة حدوث مضاعفات على الكلى جراء استخدام مستحضر Exjade® مثل وجود أمراض سابقة في الكلى أو في حالة استخدام أدوية أخرى قد تؤثر على وظائف الكلى أو في حالة تعديل الجرعة، يوصى بمراقبة وظائف الكلى وذلك بفحص مستوى الكرياتينين في الدم و/أو معدل تصفية الكرياتينين بشكل أسبوعي خلال الشهر الأول لاستخدام المستحضر ثم بشكل شهري بعد ذلك.
٧. يجب متابعة مستوى الكرياتينين بشكل شهري لجميع المرضى و بالإمكان خفض الجرعة اليومية لاستخدام المستحضر إلى ١٠ ملجم/كجم عند الحاجة.
٨. بالنسبة للأطفال يمكن خفض الجرعة إلى ١٠ ملجم/كجم عند ملاحظة زيادة في مستوى الكرياتينين عن الحد الأعلى حسب الفئة العمرية في زيارتين متتاليتين. وفي حالة وجود ارتفاع متزايد في مستوى الكرياتينين أعلى من الحدود الطبيعية عليه يجب إيقاف استخدام المستحضر ويتم تقييم حالة المريض قبل استخدامه مجدداً.
٩. يجب المحافظة على مستوى مقبول من السوائل للمرضى عند حدوث إسهال أو قيء.

الخطة الاحترازية لخفض المخاطر على الكبد:

١. يجب مراقبة وظائف الكبد وذلك بفحص مستويات (serum transaminases, bilirubin, and alkaline phosphatase) قبل البدء في استخدام المستحضر. وتكرار هذه الفحوصات كل أسبوعين خلال الشهر الأول من استخدام المستحضر وبعد ذلك يتم عملها بشكل شهري.
٢. يجب إيقاف استخدام المستحضر عند وجود ارتفاع متزايد وبشكل مستمر في مستوى serum transaminases وذلك بعد إقصاء المسببات الأخرى التي قد يعزى الارتفاع إليها.
٣. في حالة العزم على استخدام المستحضر مجدداً وذلك عند عودة مستويات serum transaminases إلى المستويات الطبيعية نتيجة لمعرفة سبب ارتفاعها ومعالجته يجب استخدام أقل جرعة ممكنة وتتم زيادتها بشكل تدريجي إذا لزم ذلك.



الخطة الاحترازية لخفض المخاطر على الجهاز الهضمي:

١. يجب إجراء فحوصات الدم خصوصاً عدد الصفائح الدموية قبل البدء في العلاج
٢. عدم استخدام المستحضر عندما يكون عدد الصفائح الدموية أقل من 10×10^9 / لتر
٣. يجب توخي الحذر عند استخدام مستحضر Exjade® للمرضى الذين يستخدمون أدوية أخرى قد تزيد من احتمالية حدوث تقرحات في الجهاز الهضمي مثل المسكنات (Non-Steroidal Anti-inflammatory Drugs) ، الكورتيكوستيرويدات (Corticosteroids) أو البيسفوسفونات (Bisphosphonates).
٤. كما يجب توخي الحذر عند استخدام مستحضر Exjade® للمرضى مستخدمي مسيلات الدم (anti-coagulants).

وللمزيد من المعلومات يمكن زيارة موقع الهيئة www.sfda.gov.sa وللإبلاغ عن الأعراض الجانبية والمشاكل المتعلقة بجودة الأدوية يمكن زيارة موقع المركز الوطني للتيقظ الدوائي www.sfda.gov.sa/npc والإفادة على الفاكس ٠١٢١٠٧٣٩٨

ملاحظة: مرفق نسخة باللغة الإنجليزية من هذه الخطط الاحترازية.

و تقبلوا خالص التحية و التقدير ...

٢١/٤

نائب الرئيس لشئون الدواء

أ.د. صالح بن عبدالله باوزير

Risk Minimization Plan for Deferasirox (Exjade®)

Deferasirox is indicated for the treatment of chronic iron overload due to frequent blood transfusions (≥ 7 ml/kg/month of packed red blood cells) in patients with beta thalassemia major aged 6 years and older. Deferasirox is also indicated for the treatment of chronic iron overload due to blood transfusions when deferoxamine therapy is contraindicated or inadequate in the following patient groups: patients with other anemias; patients aged 2 to 5 years; patients with beta thalassemia major with iron overload due to infrequent blood transfusions (< 7 ml/kg/month of packed red blood cells).

Identified risks due to the use of Deferasirox (Exjade®) are acute renal failure, increased serum creatinine, renal tubulopathy, elevations of liver transaminases and gastrointestinal haemorrhage.

Below details risk minimization plans to minimize these risks that should be followed by healthcare professionals.

Risk minimization plan for increased serum creatinine

1. It is recommended that serum creatinine and/or creatinine clearance be assessed in duplicate before initiating therapy and monitored monthly thereafter together with tests for proteinuria.
2. Exjade® is contraindicated for patient with creatinine clearance < 40 mL/min or serum creatinine > 2 times the age-appropriate upper limit of normal.
3. Exjade® treatment must be used with caution in patients with serum creatinine levels above the age-appropriate upper limit of the normal range. Caution should especially be used in patients with creatinine clearance between 40 and less than 60 mL/min or serum creatinine levels above the age-appropriate upper limit of the normal range, particularly in cases where there are additional risk factors that may impair renal function such as concomitant medications, dehydration, or severe infections.
4. If there is a progressive increase in serum creatinine beyond the upper limit of normal, Exjade® should be interrupted. Therapy with Exjade® may be reinitiated depending on the individual clinical circumstances.
5. For adult patients, the daily dose of Exjade® may be reduced by 10 mg/kg if a non-progressive rise in serum creatinine by $> 33\%$ above the average of the pre-treatment measurements is seen at two consecutive visits, and cannot be attributed to other causes.
6. Patients with pre-existing renal conditions, or patients who are receiving medicinal products that may depress renal function may be more at risk of complications and weekly monitoring of serum creatinine and/or creatinine clearance is recommended in the first month after initiation or modification of therapy, and monthly thereafter.

[Handwritten signature]

7. Serum creatinine should be monitored monthly in all patients and if necessary daily doses can be reduced by 10 mg/kg.
8. For paediatric patients, the dose may be reduced by 10 mg/kg if serum creatinine levels rise above the age-appropriate upper limit of normal at two consecutive visits. If there is a progressive increase in serum creatinine beyond the upper limit of normal, Exjade® should be interrupted. Therapy with Exjade® may be reinitiated depending on the individual clinical circumstances.
9. Care should be taken to maintain adequate hydration in patients who develop diarrhoea or vomiting.

Risk minimization plan for increased liver transaminases

1. It is recommended that serum transaminases, bilirubin and alkaline phosphatase be monitored before the initiation of treatment, every 2 weeks during the first month and monthly thereafter.
2. If there is a persistent and progressive increase in serum transaminase levels that cannot be attributed to other causes, Exjade® should be interrupted.
3. Once the cause of the liver function test abnormalities has been clarified or after return to normal levels, cautious reinitiation of Exjade® treatment at a lower dose followed by gradual dose escalation may be considered.

Risk minimization plan for gastrointestinal haemorrhage and ulcer; oesophagitis

1. It is recommended that platelet counts should be assessed before initiation of therapy
2. Exjade is contraindicated for patient with platelet count $<50 \times 10^9/L$
3. Caution should be exercised in patients who are taking Exjade® in combination with drugs that have known ulcerogenic potential, such as NSAIDs, corticosteroids, or oral bisphosphonates.
4. Caution should be exercised in patients receiving anticoagulants.

[Handwritten signature]