

אוגוסט 2021

רופא/ה, רוקח/ת נכבד/ה,

הנדון: Exjade 125mg,250 mg,500 mg dispersible tablets**אקסג'ייד 125 מ"ג, 250 מ"ג, 500 מ"ג טבליות מסיסות**

חברת נוברטיס ישראל בע"מ מבקשת להודיע על עדכון בעלון לרופא ובעלון לצרכן של התכשיר.

התכשיר בנדון מתווה להתוויות הבאות:

Exjade is indicated for the treatment of chronic iron overload due to blood transfusions (transfusional haemosiderosis) in adult and pediatric patients (aged 2 years and over).
Exjade is also indicated for the treatment of chronic iron overload in patients with non-transfusion-dependent thalassemia syndromes aged 10 years and older.
Chelation therapy should only be initiated when there is evidence of iron overload (liver iron concentration [LIC] ≥ 5 mg Fe/g dry weight [dw] or serum ferritin consistently >800 $\mu\text{g/l}$).
LIC is the preferred method of iron overload determination and should be used wherever available

המרכיב הפעיל:

DEFERASIROX 125 mg , 250 mg or 500 mg

בהודעה זו מפורטים העדכונים העיקריים בלבד. למידע מלא על התרופה יש לעיין בעלון לרופא ובעלון לצרכן העדכניים של התכשיר.

(טקסט שנוסף מסומן **בצבע ירוק עם קו תחתית**, טקסט שהוסר מסומן **בצבע ירוק וזקן חציה**.)

העלון לרופא והעלון לצרכן נשלחו לפרסום במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות, וניתן לקבלם מודפסים על-ידי פניה לבעל הרישום נוברטיס ישראל בע"מ.

בברכה,

מרינה רוזנפלד
רוקחת ממונה
נוברטיס ישראל בע"מ

.....

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Exjade 125mg: Each dispersible tablet contains 125 mg deferasirox.

Exjade 250mg: Each dispersible tablet contains 250 mg deferasirox.

Exjade 500mg: Each dispersible tablet contains 500 mg deferasirox.

Excipients with known effect:

Exjade 125mg: Each dispersible tablet contains about 136 mg lactose monohydrate ~~and 0.17mg sodium.~~

Exjade 250mg: Each dispersible tablet contains about 272 mg lactose monohydrate ~~and 0.34mg sodium.~~

Exjade 500mg: Each dispersible tablet contains about 544 mg lactose monohydrate ~~and 0.67mg sodium.~~

.....

4.4 Special warnings and precautions for use

.....

Excipients

Lactose content

~~The tablets contain~~

This medicinal product contains lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, ~~the Lapptotal~~ lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicinal product.

This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dispersible tablet, that is to say essentially 'sodium free'.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

The safety of EXJADEdeferasirox in combination with other iron chelators has not been established. Therefore, it must not be combined with other iron chelator therapies (see section 4.3).

....

Interaction with theophylline and other agents metabolised by CYP1A2

In a healthy volunteer study, the concomitant administration of EXJADE as a CYP1A2 inhibitor (repeated dose of 30 mg/kg/day) and the CYP1A2 substrate theophylline (single dose of 120 mg) resulted in an increase of theophylline AUC by 84% (90% CI: 73% to 95%). The single dose C_{max} was not affected, but an increase of theophylline C_{max} is expected to occur with chronic dosing. Therefore, the concomitant use of deferasirox with theophylline is not recommended. If EXJADEdeferasirox and theophylline are used concomitantly, monitoring of theophylline concentration and theophylline dose reduction should be considered. An interaction between EXJADEdeferasirox and other CYP1A2 substrates cannot be excluded. For substances that are predominantly metabolised by CYP1A2 and that have a narrow therapeutic index (e.g. clozapine, tizanidine), the same recommendations apply as for theophylline.

Other information

The concomitant administration of EXJADEdeferasirox and aluminium-containing antacid preparations has not been formally studied. Although deferasirox has a lower affinity for aluminium than for iron, it is not recommended to take EXJADEdeferasirox tablets with aluminium-containing antacid preparations.

The concomitant administration of Exjadedeferasirox with substances that have known ulcerogenic potential, such as NSAIDs (including acetylsalicylic acid at high dosage), corticosteroids or oral

bisphosphonates may increase the risk of gastrointestinal toxicity (see section 4.4). The concomitant administration of Exjade/deferasirox with anticoagulants may also increase the risk of gastrointestinal haemorrhage. Close clinical monitoring is required when deferasirox is combined with these substances.

Concomitant administration of Exjade/deferasirox and busulfan resulted in an increase of busulfan exposure (AUC), but the mechanism of the interaction remains unclear. If possible, evaluation of the pharmacokinetics (AUC, clearance) of a busulfan test dose should be performed to allow dose adjustment.

....

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

.....

Clinical efficacy and safety

Clinical efficacy studies were conducted with EXJADE

....

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

EXJADE/Deferasirox (dispersible tablet formulation) is absorbed following oral administration with a median time to maximum plasma concentration (t_{max}) of about 1.5 to 4 hours. The absolute bioavailability (AUC) of EXJADE tablets/deferasirox (dispersible tablet formulation) is about 70% compared to an intravenous dose. Total exposure (AUC) was approximately doubled when taken along with a high-fat breakfast (fat content >50% of calories) and by about 50% when taken along with a standard breakfast. The bioavailability (AUC) of EXJADE/deferasirox was moderately (approx. 13–25%) elevated when taken 30 minutes before meals with normal or high fat content.

....

Renal or hepatic impairment

.....

In a clinical study using single doses of 20 mg/kg deferasirox dispersible tablets, the average exposure was increased by 16% in subjects with mild hepatic impairment (Child-Pugh Class A) and by 76% in subjects with moderate hepatic impairment (Child-Pugh Class B) compared to subjects with normal hepatic function. The average C_{max} of deferasirox in subjects with mild or moderate hepatic impairment was increased by 22%. Exposure was increased 2.8-fold in one subject with severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C) (see sections 4.2 and 4.4).

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Crospovidone

Lactose monohydrate

Microcrystalline cellulose ~~/Cellulose, microcrystalline~~

Povidone (K30)

Sodium ~~lauril~~ lauryl sulfate

Colloidal silicone dioxide ~~/Silica, colloidal anhydrous~~

Magnesium stearate

....

7. REGISTRATION HOLDER AND IMPORTER AND ITS ADDRESS

Novartis Israel Ltd., P.O.B 7126, Tel Aviv

....

Revised in ~~Sep-2020~~ Aug 2021 according to MOH guidelines.

העדכונים בעלון לצרכן:

.....

חומרים בלתי פעילים **ואלרגניים**: ראה סעיף 2 "מידע חשוב על חלק מהמרכיבים של התרופה" וכן סעיף 6 "מידע נוסף".
קרא בעיון את העלון עד סופו בטרם תשתמש בתרופה. עלון זה מכיל מידע תמציתי על התרופה. אם יש לך שאלות נוספות, פנה אל הרופא או אל הרוקח.

.....

1. למה מיועדת התרופה?

- לטיפול בעומס יתר כרוני של ברזל (~~Iron Overload~~iron overload) הנגרם מעירווי דם, במבוגרים ובילדים (מגיל שנתיים ומעלה).
- לטיפול בעומס יתר כרוני של ברזל שאינו תלוי בעירווי דם בחולי תלסמיה מגיל 10 ומעלה.

קבוצה תרפויטית: קושרי ברזל (iron chelating agent).

עירווי דם חוזרים נדרשים לעיתים בחולים הסובלים מסוגים מסוימים של אנמיה כגון תלסמיה, אנמיה חרמשית ותסמונות מיאלודיספלסטיות (Myelodysplastic Syndrome, (MDS)). אולם, עירווי דם חוזרים עלולים לגרום להצטברות של עודף ברזל. זאת מאחר **השד** מכיל ברזל ולגוף אין דרך טבעית לסלק את עודף הברזל המתקבל עם עירווי הדם. בחולי תלסמיה שאינם תלויים בעירווי דם, עומס ברזל עלול להתפתח במשך הזמן בעיקר עקב ספיגה מוגברת של ברזל ממזון כתגובה לספירות נמוכות של תאי דם. במשך הזמן, הברזל העודף יכול לגרום נזק לאיברים חיוניים כגון הכבד והלב.

תרופות מסוג iron chelators (**קושרי ברזל**) משמשות לסילוק הברזל העודף ומפחיתות את הסיכון לגרימת נזק לאיברי הגוף.

אקסג'ייד לוכדת ומסלקת עודף ברזל אשר לאחר מכן מופרש בעיקר בצואה.

2. לפני שימשה שימוש בתרופה

אין להשתמש בתרופה אם:

~~אין להשתמש בתרופה אם:~~

- אתה רגיש (אלרגי) ל-**deferasirox** **לדפראסירוקס** או לכל אחד מהמרכיבים הנוספים אשר מכילה התרופה המופיעים בסעיף 6 "מידע נוסף". אם הדבר רלוונטי לגביך, **ספר לרופא שלך לפני נטילת אקסג'ייד.** אם אתה חושב **שהגדשאתה** אלרגי, התייעץ עם הרופא שלך.
- יש לך מחלת כליות בינונית או חמורה.
- **הגדשאתה** נוטל כעת תרופה אחרת מסוג iron chelator (קושרי ברזל).

.....

לפני הטיפול באקסג'ייד, ספר לרופא אם:

- אתה חווה **קשיי חשיבה, זכרון קשיים, בחשיבה, בזיכרון של** מידע או **פחד בפתרון** בעיות, מרגיש פחות ערני או מודע לסביבה, או מרגיש ישנוני מאוד עם אנרגיות ירודות (סימנים של רמה גבוהה של אמוניה בדם, אשר עשויה להיות קשורה לבעיות בכבד או כליות, ראה גם סעיף 4 "תופעות לוואי").
 - אתה מקיא דם ו/או יש לך צואה שחורה.
 - יש לך כאב בטן תדיר, בייחוד לאחר אכילה או נטילת אקסג'ייד.
 - יש לך צרבות תדירות.
 - יש לך ספירת טסיות או תאי דם לבנים נמוכה בבדיקות הדם-**שגך**.
 - יש לך טשטוש ראייה.
 - יש לך שלשול או הקאות.
- במידה ואחד מהם אחד** מהמצבים האלה רלוונטי לגביך, ספר לרופא מיד.

.....

בדיקות ומעקב:

במהלך הטיפול עליך לעבור בדיקות דם ושתן באופן סדיר. בדיקות אלו ינטרו את **רמת כמות** הברזל בגופך (רמות פריטין בדם) כדי לבחון האם אקסג'ייד משפיעה כנדרש. הבדיקות גם יעקבו אחר תפקודי הכליות **שגך** (רמות קראטינין בדם,

נוכחות חלבון בשתן) ותפקודי הכבד **שלד** (רמות טרנסאמינאזות בדם, בילירובין ואלקליין פוספטאז). הרופא עשוי לבקש ממך לבצע ביופסיה של **הפלגיה הכליה**, במקרה בו הוא חושד בפגיעה כלייתית משמעותית. **התפקייתן** שתעבור גם בדיקות MRI (הדמיה בתהודה מגנטית) על מנת לקבוע את כמות הברזל בכבד **שלד**. הרופא יתחשב בבדיקות אלו כאשר יחליט איזה מינון של אקסג'ייד מתאים **לך** ביותר **עבורך** וכן ישתמש בבדיקות אלו כדי להחליט מתי עליך להפסיק ליטול אקסג'ייד.

עליך לעבור בדיקות שמיעה וראייה לפני תחילת הטיפול ופעם בשנה במהלך הטיפול כאמצעי זהירות.

4 אינטראקציות/תגובות בין תרופתיות

....

במיוחד יש ליידיע את הרופא או הרוקח אם אתה לוקח:

- ציקלוספורין (משמש למניעת דחיית איבר מושטל או במצבים אחרים, לדוגמה דלקת **פרקימפרקים** שגרונית או אסתמה של העור)

.....

4 הרינג'יריין והנקה

אם **הנך בהרינג'את בהיריין** או מניקה, חושבת **שהנך בהרינג'שייתן שאת בהיריין** או מתכננת להרות יש **להוציא להיוועץ** ברופא לפני השימוש בתרופה.

אקסג'ייד אינה מומלצת בזמן **הרינג'יריין** אלא אם הינה הכרחית בבירור.

אם את משתמשת **בגלולות או מדבקות באמצעי הורמונלי** למניעת הריין **עליך עלייך** להשתמש באמצעי מניעה נוסף או אחר (כגון קונדום), כיוון שאקסג'ייד עלולה לפגום ביעילות של **גלולות או מדבקות למניעת הרינג'אמצעי מניעה הורמונליים**. הנקה אינה מומלצת במהלך הטיפול באקסג'ייד.

....

מידע חשוב על חלק מהמרכיבים של התרופה

טבליות אקסג'ייד מכילות לקטוז (סוכר חלב) **במידה ניש** ונתרן.

אם יש לך אי-סבילות לסוכרים מסוימים, ידע את הרופא לפני נטילת אקסג'ייד.

התרופה מכילה פחות מ 1 מילימול (23 מ"ג) נתרן בכל טבליה, לכן נחשבת למעשה 'נטולת נתרן'.

כל טבליה מסיסה של אקסג'ייד 125 מ"ג מכילה כ- 136 מ"ג לקטוז מונוהידרט **0.17 מ"ג נתרן**.

כל טבליה מסיסה של אקסג'ייד 250 מ"ג מכילה כ- 272 מ"ג לקטוז מונוהידרט **0.34 מ"ג נתרן**.

כל טבליה מסיסה של אקסג'ייד 500 מ"ג מכילה כ- 544 מ"ג לקטוז מונוהידרט **0.67 מ"ג נתרן**.

3. כיצד תשתמש בתרופה?

....

אם שכחת ליטול את התרופה:

אם שכחת ליטול את התרופה בזמן הדרוש, **עשה זאת קח את המנה** ברגע שנזכרת באותו היום. קח את המנה הבאה בזמן הרגיל. אין ליטול מנה כפולה ביום הבא על מנת לפצות על הטבליה/ות שנשכחה/ו.

יש להתמיד בטיפול כפי שהומלץ על-ידי הרופא.

גם אם חל שיפור במצב בריאותך, אין להפסיק את הטיפול בתרופה ללא התייעצות עם הרופא.

.....

4. תופעות לוואי

....

תופעות לוואי נוספות:

אם אחת או יותר מתופעות הלוואי הבאות משפיעות עליך באופן חמור, הודע לרופא.

תופעות לוואי שכיחות מאוד (עלולות להשפיע על יותר ממטופל 1 בכל 10 מטופלים):

- בדיקות הקשורות לתפקוד הכליה שאינן תקינות

תופעות לוואי שכיחות (עלולות להשפיע על עד מטופל 1 בכל 10 מטופלים):

- הפרעות במערכת העיכול כגון בחילה, הקאה, שלשול, כאב בטן, נפיחות, עצירות, קשיי עיכול
- פריחה
- כאב ראש
- בדיקות הקשורות לתפקוד הכבד שאינן תקינות

- גרד
- בדיקות שתן שאינן תקינות (חלבון בשתן)
- אם אחת מהתופעות הנ"ל משפיעה עלייך באופן חמור פנה לרופא.

תופעות לוואי שאינן שכיחות (עלולות להשפיע על עד מטופל 1 בכל 100 מטופלים):

- סחרחורת
- חום
- כאב בגרון
- נפיחות בזרועות או ברגליים
- שינוי בצבע של העור
- חרדה
- הפרעות בשינה
- עייפות

אם אחת מהתופעות הנ"ל משפיעה עלייך באופן חמור פנה לרופא.

תופעות לוואי עם שכיחות שאינה ידועה (לא ניתן להעריך את השכיחות מהנתונים הקיימים):

- ירידה במספר תאי הדם המעורבים בקרישת דם (טרומבוציטופניה), במספר תאי הדם האדומים (אנמיה חמורה), במספר תאי הדם הלבנים (נויטרופניה) או במספר כל סוגי תאי הדם (פאנציטופניה)
- נשירת שיער
- אבנים בכליות
- תפוקת שתן נמוכה
- קרע בקיבה או בדופן המעי העלולים לגרום לכאב ולבחילה
- כאב חמור בבטן עליונה (דלקת לבלב)
- רמה חריגה של חומצה בדם

אם הופיעה תופעת לוואי, אם אחת מתופעות הלוואי מחמירה, או כאשר אתה סובל מתופעת לוואי שלא צוינה בעלון, עליך להתייעץ עם הרופא.

....

5. איך לאחסן את התרופה?

מנע הרעלה! תרופה זו וכל תרופה אחרת יש לשמור במקום סגור מחוץ להישג ידם וטווח ראייתם של ילדים ו/או תינוקות ועל-ידי כך תמנע הרעלה. אל תגרום להקאה ללא הוראה מפורשת מהרופא. אין להשתמש בתרופה אחרי תאריך התפוגה (exp. date) המופיע על גבי האריזה. תאריך התפוגה מתייחס ליום האחרון של אותו חודש.

תנאי אחסון: אין לאחסן מעל 30°C.

יש לאחסן באריזה המקורית כדי להגן מלחות.
~~יש להרחיק מהישג ידם ושדה ראייתם של ילדים.~~

אין להשתמש באריזה פגומה, או בעלת סימנים של חבלה. אין להשליך תרופות דרך שפכים או פסולת ביתית. שאל את הרוקח כיצד יש להשליך תרופות שאינן עוד בשימוש. -פעולות אלה יסייעו להגן על הסביבה.

6. מידע נוסף

נוסף על החומר הפעיל התרופה מכילה גם:

Crospovidone, lactose monohydrate -microcrystalline cellulose / ~~cellulose, microcrystalline~~, povidone (K30), sodium lauryl sulphate, colloidal silicon dioxide / ~~silica, colloidal anhydrous~~, magnesium stearate.

....

נערך באוגוסט 2021 בהתאם להנחיות משרד הבריאות.

...