

Tờ hướng dẫn sử dụng

Rx



DEFERIC 360 mg

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

THÀNH PHẦN: Mỗi viên chứa:

Thành phần hoạt chất:

Deferasirox

360 mg

Thành phần tá dược:

Microcrystalline cellulose 101, Microcrystalline cellulose 102, Crospovidone, Povidone (K30), Natri lauryl sulfat, Colloidal silicon dioxid, Magnesi stearat, Hydroxypropyl methylcellulose, Polyethylen glycol 6000, Titan dioxyd, Talc, Indigo carmin

Vừa đủ

DẠNG BẢO CHẾ: Viên nén bao phim.

Mô tả: Viên nén bao phim màu xanh da trời, hình oblong, một mặt nhẵn, một mặt có vạch ngang, thành và cạnh viên lành lặn.

CHỈ ĐỊNH

Thuốc được chỉ định để điều trị quá tải sắt mạn tính do truyền máu thường xuyên (≥ 7 ml hồng cầu lắng/kg/tháng) ở bệnh nhân từ 6 tuổi trở lên bị bệnh beta thalassaemia thể nặng.

Thuốc cũng được chỉ định điều trị quá tải sắt mạn tính do truyền máu khi chống chỉ định dùng deferoxamin hoặc điều trị bằng deferoxamin không thỏa đáng ở các nhóm bệnh nhân sau:

- Bệnh nhân trẻ em từ 2-5 tuổi bị bệnh beta thalassaemia thể nặng có quá tải sắt do truyền máu thường xuyên (≥ 7 ml hồng cầu lắng/kg/tháng).
- Bệnh nhân người lớn và trẻ em từ 2 tuổi trở lên bị bệnh beta thalassaemia thể nặng có quá tải sắt do truyền máu không thường xuyên (< 7 ml hồng cầu lắng/kg/tháng).
- Bệnh nhân người lớn và trẻ em từ 2 tuổi trở lên bị các bệnh thiếu máu khác.

Thuốc cũng được chỉ định để điều trị quá tải sắt mạn tính đòi hỏi liệu pháp thải sắt (chelate hóa sắt) khi chống chỉ định dùng deferoxamin hoặc điều trị bằng deferoxamin không thỏa đáng ở bệnh nhân từ 10 tuổi trở lên bị hội chứng thalassemia không phụ thuộc truyền máu.

LIỀU DÙNG – CÁCH DÙNG

Việc điều trị bằng viên nén bao phim deferasirox nên được tiến hành và duy trì bởi các bác sĩ có kinh nghiệm trong điều trị quá tải sắt mạn tính.

Liều dùng

Quá tải sắt do truyền máu

Khuyến cáo khởi đầu điều trị sau khi truyền khoảng 20 đơn vị hồng cầu lắng (PRBC) (khoảng 100 ml/kg) hoặc khi có bằng chứng về quá tải sắt mạn tính qua theo dõi trên lâm sàng (ví dụ nồng độ ferritin huyết thanh $> 1000 \mu\text{g/l}$). Liều dùng (tính bằng mg/kg) phải được tính và làm tròn đến hàm lượng viên gần nhất.

Mục tiêu của liệu pháp thải sắt là để loại bỏ lượng sắt đã được bổ sung do truyền máu, và khi cần, để làm giảm gánh nặng sắt hiện có.

Cần thận trọng khi điều trị thải sắt để làm giảm thiểu nguy cơ chelat hóa quá mức (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC).

Viên nén bao phim deferasirox cho thấy sinh khả dụng cao hơn so với viên nén phân tán chứa deferasirox cùng công thức (xem phần DƯỢC ĐỘNG HỌC). Trong trường hợp chuyển từ viên nén phân tán sang dạng viên nén bao phim, liều của dạng viên nén bao phim nên thấp hơn 30% so với liều của dạng viên nén phân tán, làm tròn đến hàm lượng viên gần nhất.

Liều tương ứng cho các công thức khác nhau được thể hiện trong bảng dưới đây.

Bảng 1. Liều khuyến cáo trong quá tải sắt do truyền máu

	Viên nén bao phim	Truyền máu		Ferritin huyết thanh
Liều khởi đầu	14 mg/kg/ngày	Sau 20 đơn vị hồng cầu lắng) (khoảng 100 ml/kg)	hoặc	> 1000 µg/l
Liều khởi đầu thay thế	21 mg/kg/ngày	> 14 ml hồng cầu lắng /kg/tháng (khoảng > 4 đơn vị/tháng cho 1 người lớn)		
	7 mg/kg/ngày	< 7 ml hồng cầu lắng/kg/tháng (khoảng < 2 đơn vị/tháng cho 1 người lớn)		
Đối với các bệnh nhân được kiểm soát tốt khi dùng deferoxamin	1/3 liều deferoxamin			
Theo dõi				Hàng tháng
Khoảng mục tiêu				500 – 1000 µg/l
Các bước điều chỉnh liều (mỗi 3-6 tháng)	Tăng lên			> 2500 µg/l
	3,5 - 7 mg/kg/ngày			
	Đến 28 mg/kg/ngày			
	Giảm xuống			
	3,5 - 7 mg/kg/ngày			< 2500 µg/l
	Ở bệnh nhân điều trị với liều > 21 mg/kg/ngày			
	Khi đạt được mục tiêu điều trị			500 – 1000 µg/l
Liều tối đa	28 mg/kg/ngày			
Xem xét tạm ngưng điều trị				< 500 µg/l

Liều khởi đầu

Liều khởi đầu khuyến cáo của viên nén bao phim deferasirox là 14 mg/kg thể trọng.

Có thể xem xét dùng liều khởi đầu hàng ngày là 21 mg/kg cho những bệnh nhân cần giảm nồng độ sắt tăng cao trong cơ thể và cho những bệnh nhân sử dụng trên 14 ml hồng cầu lắng/kg/tháng (khoảng > 4 đơn vị/tháng cho một người lớn).

Có thể xem xét dùng liều khởi đầu hàng ngày là 7 mg/kg cho những bệnh nhân không cần giảm nồng độ sắt trong cơ thể và cho những bệnh nhân sử dụng dưới 7 ml hồng cầu lắng/kg/tháng (khoảng < 2 đơn vị/tháng cho một người lớn). Phải theo dõi đáp ứng của bệnh nhân và nên xem xét tăng liều nếu không đạt được hiệu quả đầy đủ (xem phần ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC).

Đối với những bệnh nhân đã được kiểm soát tốt trong khi điều trị bằng deferoxamin, có thể xem xét dùng liều viên nén bao phim deferasirox khởi đầu bằng 1/3 liều deferoxamin (ví dụ một bệnh nhân đang dùng liều deferoxamin 40 mg/kg/ngày trong 5 ngày mỗi tuần (hoặc tương đương), có thể chuyển sang liều viên nén bao phim deferasirox khởi đầu hàng ngày là 14 mg/kg/ngày). Khi liều deferasirox hàng ngày dưới 14 mg/kg thể trọng, phải theo dõi đáp ứng của bệnh nhân và nên xem xét tăng liều nếu không đạt được hiệu quả đầy đủ (xem phần ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC).

Điều chỉnh liều

Khuyến cáo theo dõi nồng độ ferritin huyết thanh mỗi tháng và nếu cần thì điều chỉnh liều viên nén bao phim deferasirox mỗi 3-6 tháng dựa trên thay đổi giá trị ferritin huyết thanh. Có thể điều chỉnh liều theo từng bước 3,5-7 mg/kg, phù hợp với đáp ứng của từng bệnh nhân và mục tiêu điều trị (điều trị duy trì hoặc làm giảm gánh nặng sắt). Ở những bệnh nhân không được kiểm soát đầy đủ với liều 21 mg/kg (ví dụ nồng độ ferritin huyết thanh vẫn liên tục lớn hơn 2500 µg/l và không thấy có xu hướng giảm theo thời gian) thì có thể xem xét liều dùng đến 28 mg/kg. Dữ liệu hiện có về hiệu quả và độ an toàn dài hạn từ các nghiên cứu lâm sàng tiến hành với viên nén phân tán deferasirox được sử dụng với liều trên 30 mg/kg vẫn còn hạn chế (264 bệnh nhân được theo dõi trong thời gian trung bình 1 năm sau khi tăng liều).

Nếu chỉ đạt được sự kiểm soát tình trạng nhiễm sắt do hemosiderin rất kém ở liều đến 21 mg/kg thì việc tăng liều thêm (đến tối đa 28 mg/kg) có thể không đạt được sự kiểm soát thỏa đáng và có thể xem xét lựa chọn điều trị thay thế. Nếu không đạt được sự kiểm soát thỏa đáng ở liều trên 21 mg/kg, không nên duy trì liều như vậy và nên xem xét lựa chọn điều trị thay thế bất cứ khi nào có thể. Không khuyến cáo dùng các liều trên 28 mg/kg vì chưa có nhiều kinh nghiệm với các liều trên mức này (xem phần ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC).

Ở những bệnh nhân điều trị với liều cao hơn 21 mg/kg, cần xem xét giảm liều theo từng bước từ 3,5-7 mg/kg khi đã đạt được sự kiểm soát (ví dụ nồng độ ferritin huyết thanh liên tục dưới 2500 µg/l và cho thấy xu hướng giảm theo thời gian). Ở những bệnh nhân có nồng độ ferritin huyết thanh đạt đến mục tiêu điều trị (thường từ 500-1.000 µg/l), cần xem xét giảm liều theo từng bước từ 3,5-7 mg/kg để duy trì nồng độ ferritin huyết thanh trong khoảng mục tiêu và để giảm thiểu nguy cơ chelat hóa quá mức. Nếu ferritin huyết thanh giảm liên tục dưới 500 µg/l, cần xem xét tạm ngưng điều trị (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC).

Hội chứng thalassaemia không phụ thuộc truyền máu

Chỉ nên bắt đầu liệu pháp thải sắt khi có bằng chứng về quá tải sắt (nồng độ sắt trong gan [LIC] ≥ 5 mg Fe/g trọng lượng khô (dw) hoặc nồng độ ferritin huyết thanh liên tục > 800 µg/l). LIC là phương pháp xác định quá tải sắt được ưu tiên hơn và nên được sử dụng bất cứ khi nào có thể. Cần thận trọng trong khi dùng liệu pháp thải sắt để giảm thiểu nguy cơ thải sắt quá mức ở tất cả các bệnh nhân (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC).

Dạng viên nén bao phim deferasirox cho thấy sinh khả dụng cao hơn so với dạng công thức viên

nén phân tán (xem phần ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC). Trong trường hợp chuyển từ viên nén phân tán sang dạng viên nén bao phim, liều của dạng viên nén bao phim nên thấp hơn 30% so với liều của viên nén phân tán, làm tròn đến hàm lượng viên gần nhất.

Liều tương ứng cho các công thức khác nhau được thể hiện trong bảng dưới đây.

Bảng 2. Liều khuyến cáo trong hội chứng thalassaemia không phụ thuộc truyền máu

	Viên nén bao phim	Nồng độ sắt trong gan (LIC)		Ferritin huyết thanh
Liều khởi đầu	7 mg/kg/ngày	≥ 5 mg Fe/g trọng lượng khô (dw)	hoặc	> 800 $\mu\text{g/l}$
Theo dõi				Hàng tháng
Các bước điều chỉnh liều (mỗi 3-6 tháng)	Tăng lên 3,5 – 7 mg/kg/ngày	≥ 7 mg Fe/g trọng lượng khô	hoặc	> 2000 $\mu\text{g/l}$
	Giảm xuống 3,5 – 7 mg/kg/ngày	< 7 mg Fe/g trọng lượng khô	hoặc	≤ 2000 $\mu\text{g/l}$
Liều tối đa	14 mg/kg/ngày Đối với người lớn			
	7 mg/kg/ngày Đối với trẻ em			
	Đối với cả người lớn và trẻ em	không đánh giá	và	≤ 2000 $\mu\text{g/l}$
Tạm ngưng điều trị		< 3 mg Fe/g trọng lượng khô	hoặc	< 300 $\mu\text{g/l}$
Điều trị lại		Không khuyến cáo		

Liều khởi đầu

Liều khởi đầu khuyến cáo của viên nén bao phim deferasirox ở bệnh nhân mắc hội chứng thalassaemia không phụ thuộc truyền máu là 7 mg/kg thể trọng.

Điều chỉnh liều

Khuyến cáo theo dõi nồng độ ferritin huyết thanh mỗi tháng để đánh giá đáp ứng của bệnh nhân với liệu pháp điều trị và để giảm thiểu nguy cơ chelat hóa quá mức (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC). Sau mỗi đợt điều trị 3 - 6 tháng, cần xem xét tăng liều theo các lượng tăng từ 3,5 - 7 mg/kg nếu nồng độ sắt trong gan (LIC) của bệnh nhân ≥ 7 mg Fe/g trọng lượng khô (dw), hoặc nếu nồng độ ferritin huyết thanh luôn > 2000 $\mu\text{g/l}$ mà không cho thấy xu hướng giảm và bệnh nhân dung nạp thuốc tốt. Không khuyến cáo dùng liều trên 14 mg/kg vì chưa có kinh nghiệm với liều trên mức này ở những bệnh nhân bị hội chứng thalassaemia không phụ thuộc truyền máu.

Ở những bệnh nhân không đánh giá được LIC và nồng độ ferritin huyết thanh ≤ 2000 $\mu\text{g/l}$ thì không nên vượt quá liều 7 mg/kg.

Ở những bệnh nhân liều dùng đã được tăng lên > 7 mg/kg, nếu LIC < 7 mg Fe/g trọng lượng khô hoặc nếu nồng độ ferritin huyết thanh < 2000 $\mu\text{g/l}$ thì khuyến cáo giảm liều xuống còn 7 mg/kg hoặc thấp hơn.

Ngừng điều trị

Khi nồng độ sắt trong cơ thể đạt được mức phù hợp (LIC < 3 mg Fe/g trọng lượng khô hoặc nồng độ ferritin huyết thanh < 300 $\mu\text{g/l}$) thì nên ngừng điều trị. Không có dữ liệu về việc điều trị lại cho những bệnh nhân tái tích tụ sắt sau khi nồng độ sắt trong cơ thể đạt mức phù hợp và do đó việc điều trị lại không thể được khuyến cáo.

Các nhóm bệnh nhân đặc biệt

Bệnh nhân cao tuổi (≥ 65 tuổi)

Liều khuyến cáo cho bệnh nhân cao tuổi tương tự như đã mô tả trên. Trong các nghiên cứu lâm sàng, bệnh nhân cao tuổi có tần suất phản ứng bất lợi cao hơn bệnh nhân trẻ tuổi (đặc biệt là tiêu chảy) và họ cần được theo dõi chặt chẽ về các phản ứng bất lợi mà có thể cần phải điều chỉnh liều.

Nhóm bệnh nhân trẻ em

Quá tải sắt do truyền máu:

Liều khuyến cáo cho bệnh nhân trẻ em từ 2 - 17 tuổi bị quá tải sắt do truyền máu tương tự như liều cho bệnh nhân người lớn (xem phần **LIỀU DÙNG - CÁCH DÙNG**). Khuyến cáo theo dõi ferritin huyết thanh mỗi tháng để đánh giá đáp ứng của bệnh nhân với liệu pháp điều trị và để giảm thiểu nguy cơ chelat hóa quá mức (xem phần **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC**). Khi tính liều cho bệnh nhân trẻ em phải tính đến việc thay đổi cân nặng theo thời gian.

Ở trẻ em từ 2 - 5 tuổi bị quá tải sắt do truyền máu, nồng độ thấp hơn so với ở người lớn (xem phần **DƯỢC ĐỘNG HỌC**). Do đó nhóm tuổi này có thể cần liều cao hơn so với người lớn. Tuy nhiên, liều khởi đầu nên tương tự như ở người lớn, sau đó chỉnh liều theo từng cá thể.

Hội chứng thalassaemia không phụ thuộc truyền máu:

Ở những bệnh nhân trẻ em bị hội chứng thalassaemia không phụ thuộc truyền máu, liều dùng không nên vượt quá 7 mg/kg. Ở những bệnh nhân này việc theo dõi chặt chẽ nồng độ sắt trong gan (LIC) và nồng độ ferritin huyết thanh là cần thiết để tránh thải sắt quá mức (xem phần **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC**). Ngoài việc đánh giá nồng độ ferritin huyết thanh hàng tháng, nên theo dõi LIC mỗi 3 tháng khi nồng độ ferritin huyết thanh ≤ 800 $\mu\text{g/l}$.

Trẻ em từ lúc sinh đến 23 tháng tuổi

Độ an toàn và hiệu quả của viên nén bao phim deferasirox ở trẻ em từ lúc sinh đến 23 tháng tuổi chưa được xác định. Không có dữ liệu.

Bệnh nhân suy thận

Viên nén bao phim deferasirox chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân suy thận và chống chỉ định dùng ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinin ước tính < 60 ml/phút (xem phần **CHỐNG CHỈ ĐỊNH** và **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC**).

Bệnh nhân suy gan

Không khuyến cáo dùng viên nén bao phim deferasirox ở bệnh nhân suy gan nặng (Child-Pugh loại C). Ở bệnh nhân suy gan trung bình (Child-Pugh loại B), nên giảm liều một cách đáng kể, sau đó tăng dần lên đến tối đa là 50% mức liều ở người có chức năng gan bình thường (xem phần **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC** và **ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC**) và phải thận trọng khi dùng viên nén bao phim deferasirox ở những bệnh nhân này. Cần theo dõi chức năng gan ở tất cả các bệnh nhân trước khi điều trị, mỗi 2 tuần trong tháng đầu tiên và sau đó mỗi tháng (xem phần **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC**).

Cách dùng:

Dùng đường uống.

Nên nuốt cả viên thuốc dạng viên nén bao phim với một ít nước. Đối với bệnh nhân không thể nuốt cả viên, nên nghiền nhỏ viên và trộn với thức ăn mềm, ví dụ sữa chua hoặc nước sốt táo (táo xay nhuyễn). Nên uống hết ngay lập tức và không giữ lại cho lần uống sau.

Nên uống thuốc dạng viên nén bao phim ngày 1 lần, tốt nhất vào cùng thời điểm mỗi ngày, và có thể dùng thuốc khi bụng đói hoặc cùng bữa ăn nhẹ (xem phần TƯƠNG TÁC THUỐC và ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC).

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn cảm với hoạt chất hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Kết hợp với các liệu pháp thải sắt khác vì tính an toàn của những kết hợp này chưa được xác định (xem phần TƯƠNG TÁC THUỐC).

Bệnh nhân có độ thanh thải creatinin ước tính < 60 ml/phút.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Chức năng thận:

Deferasirox chỉ được nghiên cứu ở những bệnh nhân với mức nền creatinin huyết thanh trong phạm vi bình thường theo độ tuổi.

Trong các nghiên cứu lâm sàng, nồng độ creatinin tăng trên 33% trong ≥ 2 lần xét nghiệm liên tiếp, đôi khi vượt giới hạn trên của mức creatinin thông thường, xảy ra trên khoảng 36% bệnh nhân. Hiện tượng này phụ thuộc vào liều của thuốc. Khoảng hai phần ba bệnh nhân có nồng độ creatinin huyết thanh tăng trở về dưới 33% mà không cần điều chỉnh liều. Ở một phần ba còn lại, nồng độ creatinin không phải luôn đáp ứng với giảm liều hoặc tạm ngưng thuốc. Ở một số bệnh nhân chỉ quan sát thấy sự ổn định của giá trị creatinin huyết thanh sau khi giảm liều thuốc. Các trường hợp suy thận cấp khi sử dụng deferasirox đã được báo cáo sau khi thuốc lưu hành trên thị trường (xem mục TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC). Trong một số trường hợp hậu mãi, suy giảm chức năng thận dẫn đến suy thận cần lọc máu tạm thời hoặc thường xuyên.

Nguyên nhân tăng nồng độ creatinin huyết thanh chưa được sáng tỏ. Do đó cần đặc biệt chú ý theo dõi creatinin huyết thanh ở những bệnh nhân dùng đồng thời thuốc làm suy giảm chức năng thận và bệnh nhân sử dụng liều cao deferasirox và/hoặc tỉ lệ truyền máu thấp (< 7 ml hồng cầu lắng/kg/tháng hoặc < 2 đơn vị/tháng cho một người lớn). Mặc dù không quan sát thấy hiện tượng tăng các biến cố bất lợi ở thận sau khi tăng liều viên nén phân tán chứa deferasirox đến liều trên 30 mg/kg trong các nghiên cứu lâm sàng, vẫn có khả năng xảy ra tăng nguy cơ các biến cố bất lợi ở thận khi sử dụng liều viên nén bao phim chứa deferasirox với liều trên 21 mg/kg.

Khuyến cáo nên đánh giá nồng độ creatinin huyết thanh 2 lần trước khi bắt đầu điều trị. Nên đo creatinin huyết thanh, độ thanh thải creatinin (ước tính theo công thức Cockcroft Gault hoặc MDRD ở người lớn và theo công thức Schwartz ở trẻ em) và/hoặc nồng độ cystatin C trong huyết tương trước khi điều trị, hàng tuần trong tháng đầu tiên sau khi bắt đầu hoặc thay đổi điều trị bằng viên nén bao phim deferasirox (bao gồm cả việc chuyển đổi dạng bào chế) và hàng tháng sau đó. Bệnh nhân mắc các bệnh về thận từ trước và bệnh nhân đang dùng các sản phẩm thuốc làm suy giảm chức năng thận có thể có nguy cơ biến chứng cao hơn. Cần thận trọng duy trì bù nước đầy đủ ở những bệnh nhân bị tiêu chảy hoặc nôn.

Đã có các báo cáo hậu mãi về nhiễm toan chuyển hóa xảy ra trong quá trình điều trị bằng

deferasirox. Phần lớn những bệnh nhân này bị suy thận, bệnh lý ống thận (hội chứng Fanconi) hoặc tiêu chảy, hoặc mắc các bệnh lý mà mất cân bằng acid-base như là một biến chứng đã biết. Cân bằng acid-base nên được theo dõi khi có chỉ định lâm sàng ở những nhóm bệnh nhân này. Ngoài ra, cần xem xét việc tạm ngừng điều trị bằng viên nén bao phim deferasirox ở những bệnh nhân bị nhiễm toan chuyển hóa.

Các trường hợp bệnh lý ống thận nghiêm trọng sau khi lưu hành thuốc (như hội chứng Fanconi) và suy thận kèm theo thay đổi ý thức khi mắc bệnh não do tăng amoniac máu đã được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị bằng deferasirox, chủ yếu ở trẻ em. Khuyến cáo nên xem xét bệnh não do tăng amoniac máu và đo nồng độ amoniac ở những bệnh nhân tiến triển những thay đổi về tâm thần không giải thích được khi điều trị bằng deferasirox.

Bảng 3. Điều chỉnh liều và tạm ngừng điều trị để theo dõi thận

	Creatinin huyết thanh		Độ thanh thải creatinin
Trước khi bắt đầu điều trị	2 lần (2x)	và	1 lần (1x)
Chống chỉ định			< 60 ml/phút
Theo dõi			
- Tháng đầu tiên sau khi bắt đầu điều trị hoặc thay đổi liều (bao gồm chuyển đổi dạng bào chế)	Hàng tuần	và	Hàng tuần
- Sau đó	Hàng tháng	và	Hàng tháng
Giảm liều hàng ngày 7 mg/kg/ngày (dạng bào chế viên nén bao phim), nếu quan sát thấy các thông số thận sau đây trong 2 lần thăm khám liên tiếp và không thể quy cho các nguyên nhân khác			
Bệnh nhân người lớn	> 33% giá trị trung bình trước điều trị	và	Giảm < LLN* (< 90 ml/phút)
Bệnh nhân trẻ em	> ULN ** phù hợp theo tuổi	và/hoặc	Giảm < LLN* (< 90 ml/phút)
Sau khi giảm liều, tạm ngừng điều trị nếu			
Bệnh nhân người lớn và trẻ em	Vẫn còn > 33% giá trị trung bình trước điều trị	và/hoặc	Giảm < LLN* (< 90 ml/phút)
*LLN; Giới hạn dưới của mức bình thường			
**ULN; Giới hạn trên của mức bình thường			

Có thể bắt đầu điều trị lại phụ thuộc vào từng tình huống lâm sàng.

Cũng có thể cân nhắc giảm liều hoặc tạm ngừng thuốc nếu có những bất thường về nồng độ các chất chỉ điểm chức năng ống thận và/hoặc khi có chỉ định lâm sàng:

- Protein niệu (xét nghiệm nên được thực hiện trước khi điều trị và hàng tháng sau đó).
- Glucose niệu ở người không mắc bệnh đái tháo đường và nồng độ kali, phosphate, magnezi hoặc urate trong huyết thanh, phosphate niệu, acid amin niệu thấp (theo dõi khi cần thiết).

Bệnh lý ống thận chủ yếu được báo cáo ở trẻ em và thanh thiếu niên mắc bệnh beta-thalassemia được điều trị bằng viên nén bao phim deferasirox.

Bệnh nhân nên được chuyển đến bác sĩ chuyên khoa thận và có thể cân nhắc các biện pháp chẩn đoán chuyên biệt hơn (chẳng hạn như sinh thiết thận) nếu xảy ra bất kì triệu chứng nào dù đã

giảm liều hay tạm ngưng thuốc:

- Creatinin huyết thanh vẫn tăng đáng kể và
- Bất thường kéo dài ở một chỉ điểm chức năng thận (ví dụ: protein niệu, Hội chứng Fanconi).

Chức năng gan

Tăng các kết quả xét nghiệm chức năng gan được quan sát thấy ở những bệnh nhân được điều trị bằng deferasirox. Có những trường hợp suy gan được phát hiện khi thuốc lưu hành trên thị trường, một số dẫn đến tử vong. Các trường hợp nghiêm trọng kèm theo thay đổi ý thức khi mắc bệnh não do tăng amoniac máu có thể xảy ra ở những bệnh nhân sử dụng deferasirox, đặc biệt ở trẻ em. Khuyến cáo nên xem xét bệnh não do tăng amoniac máu và đo nồng độ amoniac ở những bệnh nhân tiến triển những thay đổi về tâm thần không giải thích được khi điều trị bằng deferasirox. Cần lưu ý duy trì lượng nước đầy đủ ở những bệnh nhân giảm thể tích tuần hoàn (như tiêu chảy hoặc nôn), đặc biệt ở trẻ em mắc bệnh cấp tính. Hầu hết các báo cáo về suy gan ở những bệnh nhân có nhiều bệnh kèm theo đã bao gồm tình trạng gan mạn tính từ trước đó (bao gồm xơ gan và viêm gan C) và suy đa cơ quan Tuy nhiên không thể loại trừ vai trò của deferasirox như một yếu tố góp phần gây ra hoặc làm trầm trọng thêm bệnh (xem phần TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC).

Transaminase, bilirubin và phosphatase kiềm trong huyết thanh nên được đo lường trước khi bắt đầu điều trị, mỗi 2 tuần trong tháng đầu tiên và hàng tháng sau đó. Nếu nồng độ transaminase trong huyết thanh tăng dần và kéo dài mà không thể quy cho các nguyên nhân khác, thì nên ngừng điều trị bằng deferasirox. Khi bất thường ở các xét nghiệm chức năng gan được làm rõ hoặc trở lại mức bình thường, có thể xem xét bắt đầu điều trị lại một cách thận trọng với liều thấp hơn, sau đó tăng dần liều.

Viên nén bao phim deferasirox không được khuyến cáo ở bệnh nhân suy gan nặng (Child-Pugh loại C) (xem phần ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC).

Bảng 4. Tóm tắt các khuyến cáo về theo dõi độ an toàn

Xét nghiệm	Tần suất
Creatinin huyết thanh	2 lần trước khi điều trị Hàng tuần trong tháng đầu tiên điều trị hoặc sau khi điều chỉnh liều (bao gồm chuyển dạng bào chế). Hàng tháng sau đó.
Độ thanh thải creatinin và/hoặc cystatin C huyết tương	Trước khi điều trị Hàng tuần trong tháng đầu điều trị hoặc sau khi điều chỉnh liều (bao gồm chuyển đổi dạng bào chế). Hàng tháng sau đó
Protein niệu	Trước khi điều trị Hàng tháng sau đó
Các chỉ điểm khác về chức năng ống thận (như glucose niệu ở người không bị đái tháo đường và nồng độ kali, phosphate, magesi hoặc urate trong huyết thanh, phosphate niệu, acid amin niệu thấp).	Nếu cần

Transaminase, bilirubin và phosphatase kiềm trong huyết thanh	Trước khi điều trị Mỗi 2 tuần trong tháng đầu điều trị Hàng tháng sau đó
Xét nghiệm về thính giác và mắt	Trước khi điều trị Hàng năm sau đó
Thể trọng, chiều cao và sự phát triển về sinh dục	Trước khi điều trị Hàng năm ở bệnh nhân trẻ em

Ở những bệnh nhân có triển vọng sống ngắn (ví dụ hội chứng loạn sản tủy có nguy cơ cao), đặc biệt khi các bệnh đi kèm có thể làm tăng nguy cơ của các biến cố bất lợi, lợi ích của điều trị bằng deferasirox có thể là hạn chế và thấp hơn nguy cơ. Do vậy, không khuyến cáo điều trị bằng viên nén bao phim deferasirox ở những bệnh nhân này.

Nên thận trọng khi sử dụng thuốc ở người cao tuổi do tần suất xảy ra các phản ứng bất lợi cao hơn (đặc biệt là tiêu chảy).

Dữ liệu về bệnh nhân nhi thalassaemia không phụ thuộc truyền máu còn rất hạn chế (xem phần ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC). Do đó cần theo dõi chặt chẽ khi điều trị bằng viên nén bao phim deferasirox để phát hiện các phản ứng bất lợi và theo dõi gánh nặng sắt ở nhóm bệnh nhân trẻ em. Ngoài ra, trước khi điều trị quá tải sắt bằng deferasirox cho trẻ em thalassaemia không phụ thuộc truyền máu, bác sĩ nên lưu ý về hậu quả của việc sử dụng thuốc dài hạn ở nhóm bệnh nhân này vẫn chưa được làm rõ.

Rối loạn tiêu hóa

Loét và xuất huyết đường tiêu hóa trên đã được báo cáo, bao gồm ở cả trẻ em và thiếu niên dùng deferasirox. Loét đa ổ ở một số bệnh nhân đã được quan sát (xem phần TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC). Đã có báo cáo về các vết loét với biến chứng thủng đường tiêu hóa. Ngoài ra, có những trường hợp bị xuất huyết đường tiêu hóa gây tử vong, đặc biệt ở bệnh nhân cao tuổi có các bệnh ác tính về huyết học và/hoặc số lượng tiểu cầu thấp (xem phần TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC). Bác sĩ và bệnh nhân nên cảnh giác với các dấu hiệu và triệu chứng của loét và xuất huyết đường tiêu hóa, cần ngưng deferasirox và phải nhanh chóng tiến hành việc đánh giá và điều trị bổ sung nếu có nghi ngờ. Cần thận trọng ở những bệnh nhân đang dùng deferasirox kết hợp với những thuốc đã biết cũng có khả năng gây loét, như các thuốc chống viêm không steroid (NSAID), corticosteroid hoặc bisphosphonat dạng uống, những bệnh nhân đang dùng thuốc chống đông và những bệnh nhân có số lượng tiểu cầu dưới $50,000/mm^3$ ($50 \times 10^9/l$) (xem phần TƯƠNG TÁC THUỐC).

Rối loạn về da

Ban trên da có thể xuất hiện trong quá trình điều trị bằng deferasirox. Ban này tự khỏi trong hầu hết các trường hợp. Khi cần phải tạm ngừng điều trị, có thể điều trị trở lại sau khi đã hết ban, với liều thấp hơn, sau đó tăng dần liều. Trong trường hợp nghiêm trọng, việc dùng lại thuốc có thể được thực hiện kết hợp với dùng steroid đường uống trong một thời gian ngắn. Các phản ứng bất lợi nghiêm trọng trên da (SCARs), bao gồm hội chứng Stevens-Johnson (SJS), hoại tử biểu bì nhiễm độc (TEN) và phản ứng thuốc có kèm theo tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS) có thể đe dọa tính mạng hoặc gây tử vong đã được báo cáo. Nếu nghi ngờ bị phản ứng da nghiêm trọng, phải ngừng dùng deferasirox ngay lập tức và không được sử dụng trở lại. Tại thời điểm kê đơn, phải thông báo cho bệnh nhân về các dấu hiệu và triệu chứng của phản

ứng đa nghiêm trọng và cần theo dõi bệnh nhân chặt chẽ.

Phản ứng quá mẫn

Các trường hợp phản ứng quá mẫn nghiêm trọng (như phản vệ, phù mạch) đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng deferasirox với khởi phát phản ứng ngay tháng đầu điều trị ở phần lớn các trường hợp (xem phần TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC). Nếu các phản ứng như vậy xảy ra, phải ngừng dùng deferasirox và tiến hành can thiệp y khoa thích hợp. Không được sử dụng trở lại deferasirox ở những bệnh nhân đã bị phản ứng quá mẫn trước đây do nguy cơ sốc phản vệ (xem phần CHỐNG CHỈ ĐỊNH).

Thị giác và thính giác

Rối loạn thính giác (giảm thính giác) và rối loạn ở mắt (đục thủy tinh thể) đã được báo cáo (xem phần TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC). Khuyến cáo nên kiểm tra thính giác và mắt (bao gồm soi đáy mắt) trước khi bắt đầu điều trị và theo định kỳ sau đó (mỗi 12 tháng). Nếu thấy các rối loạn xuất hiện trong quá trình điều trị, có thể xem xét giảm liều hoặc tạm ngưng dùng thuốc.

Rối loạn về máu

Đã có báo cáo hậu mãi về giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu hoặc giảm toàn bộ tế bào máu (hoặc làm trầm trọng hơn tình trạng giảm tế bào máu) và thiếu máu nặng hơn ở những bệnh nhân được điều trị bằng deferasirox. Hầu hết những bệnh nhân này có rối loạn về huyết học từ trước, thường liên quan với suy tủy xương. Tuy nhiên, không thể loại trừ vai trò đóng góp hoặc làm trầm trọng thêm tình trạng bệnh của deferasirox. Nên xem xét tạm ngưng điều trị ở những bệnh nhân xuất hiện giảm tế bào máu không rõ căn nguyên.

Các lưu ý khác

Khuyến cáo nên theo dõi nồng độ ferritin huyết thanh hàng tháng để đánh giá đáp ứng điều trị và tránh chelat hóa quá mức (xem phần LIỀU DÙNG - CÁCH DÙNG). Khuyến cáo giảm liều hoặc theo dõi chặt chẽ hơn chức năng gan và thận, và nồng độ ferritin huyết thanh trong thời gian điều trị với liều cao và khi nồng độ ferritin huyết thanh gần với khoảng mục tiêu. Nếu nồng độ ferritin huyết thanh liên tục giảm xuống dưới 500 µg/l (trong quá tải sắt do truyền máu) hoặc dưới 300 µg/l (trong hội chứng thalassaemia không phụ thuộc truyền máu), nên xem xét tạm ngưng điều trị.

Kết quả của các xét nghiệm creatinin huyết thanh, ferritin huyết thanh và transaminase huyết thanh cần được ghi lại và đánh giá xu hướng thường xuyên.

Trong 2 nghiên cứu lâm sàng, sự tăng trưởng và phát triển sinh dục của các bệnh nhân trẻ em được điều trị bằng deferasirox trong thời gian đến 5 năm không bị ảnh hưởng (xem phần TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC). Tuy nhiên, biện pháp phòng ngừa chung trong xử trí bệnh nhân trẻ em bị quá tải sắt do truyền máu là nên theo dõi thể trọng, chiều cao và sự phát triển sinh dục trước khi điều trị và theo định kỳ (mỗi 12 tháng).

Rối loạn chức năng tim là một biến chứng đã biết của tình trạng quá tải sắt nghiêm trọng. Cần theo dõi chức năng tim ở nhóm bệnh nhân này trong khi điều trị dài hạn bằng deferasirox.

Cảnh báo tá dược:

Sản phẩm chứa ít hơn 1 mmol natri (23 mg) trên mỗi viên nén bao phim, do đó có thể định nghĩa là sản phẩm “không chứa natri”.

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ:

Phụ nữ có thai

Không có dữ liệu lâm sàng trên phụ nữ mang thai sử dụng deferasirox. Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy một số độc tính đối với sinh sản ở liều gây độc cho động vật mẹ. Chưa rõ nguy cơ tiềm ẩn đối với người.

Như một biện pháp phòng ngừa, khuyến cáo không sử dụng viên nén bao phim deferasirox trong khi mang thai trừ khi thật sự cần thiết.

Viên nén bao phim Deferasirox có thể làm giảm hiệu quả của các thuốc tránh thai hormon (xem phần TƯƠNG TÁC THUỐC). Khuyến cáo phụ nữ có khả năng sinh đẻ nên sử dụng biện pháp tránh thai bổ sung hoặc thay thế bằng các biện pháp tránh thai không dùng hormon khi sử dụng viên nén bao phim Deferasirox.

Phụ nữ cho con bú

Trong các nghiên cứu ở động vật, deferasirox bài tiết nhanh và mạnh vào sữa mẹ. Không có ảnh hưởng nào đến con được ghi nhận. Chưa rõ deferasirox được bài tiết vào sữa ở người hay không. Không khuyến cáo cho con bú trong khi dùng viên nén bao phim Deferasirox.

Khả năng sinh sản

Không có dữ liệu về khả năng sinh sản ở người. Trên động vật, không tìm thấy tác dụng phụ nào đối với khả năng sinh sản ở cả giống đực và cái.

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC:

Thuốc có ảnh hưởng nhẹ lên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Bệnh nhân gặp phản ứng bất lợi ít gặp là chóng mặt nên thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy móc (xem phần TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC).

TƯƠNG TÁC – TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Tương tác thuốc

Độ an toàn của deferasirox kết hợp với các thuốc thải sắt khác chưa được xác định. Do đó, thuốc không được kết hợp với các liệu pháp thải sắt khác (xem phần CHỐNG CHỈ ĐỊNH).

Tương tác với thức ăn

Nồng độ tối đa C_{max} của viên nén bao phim deferasirox tăng lên (29%) khi dùng với bữa ăn giàu chất béo. Có thể uống viên nén bao phim deferasirox lúc dạ dày rỗng hoặc với bữa ăn nhẹ, tốt nhất là uống vào cùng thời điểm mỗi ngày (xem phần LIỀU DÙNG - CÁCH DÙNG và ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC).

Các thuốc có thể làm giảm nồng độ toàn thân của viên nén bao phim Deferasirox

Sự chuyển hóa của deferasirox phụ thuộc vào enzym UGT. Trong một nghiên cứu ở những người tình nguyện khỏe mạnh, dùng đồng thời deferasirox (liều đơn 30 mg/kg, công thức viên nén phân tán) và rifampicin - thuốc gây cảm ứng mạnh UGT, (liều lặp lại 600 mg/ngày) và đã dẫn đến giảm nồng độ deferasirox 44% (khoảng tin cậy (CI) 90%: 37% - 51%). Do đó dùng đồng thời viên nén bao phim Deferasirox với thuốc gây cảm ứng mạnh UGT (ví dụ rifampicin, carbamazepin, phenytoin, phenobarbital, ritonavir) có thể dẫn đến giảm hiệu quả của thuốc. Cần theo dõi nồng độ ferritin huyết thanh của bệnh nhân trong và sau khi dùng kết hợp thuốc, bên cạnh đó điều chỉnh liều nếu cần thiết.

Cholestyramin làm giảm đáng kể nồng độ deferasirox trong một nghiên cứu về cơ chế để xác

định mức độ lặp lại chu trình ruột-gan (xem phần ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC).

Tương tác với midazolam và các thuốc khác được chuyển hóa bởi CYP3A4

Trong một nghiên cứu trên người tình nguyện khỏe mạnh, dùng đồng thời viên nén phân tán deferasirox và midazolam (cơ chất thăm dò của CYP3A4) đã dẫn đến giảm nồng độ midazolam 17% (khoảng tin cậy 90%: 8% - 26%). Trong điều kiện thử lâm sàng, tác dụng này rõ rệt hơn. Vì vậy, cần thận trọng khi kết hợp deferasirox với các thuốc được chuyển hóa qua CYP3A4 (ví dụ ciclosporin, simvastatin, thuốc tránh thai hormon, bepridil, ergotamin).

Tương tác với repaglinid và các thuốc khác được chuyển hóa bởi CYP2C8

Trong một nghiên cứu trên những người tình nguyện khỏe mạnh, sử dụng đồng thời deferasirox dưới dạng thuốc ức chế trung bình CYP2C8 (30 mg/kg/ngày, công thức viên nén phân tán) với repaglinid là cơ chất của CYP2C8, được dùng ở liều đơn 0,5 mg, làm tăng AUC của repaglinid khoảng 2,3 lần (khoảng tin cậy 90%: 2,03 - 2,63) và làm tăng C_{max} của repaglinid khoảng 1,6 lần (khoảng tin cậy 90%: 1,42 - 1,84). Do sự tương tác chưa được xác định với liều cao hơn 0,5 mg repaglinid, nên tránh sử dụng đồng thời deferasirox với repaglinid. Nếu sự kết hợp này là cần thiết, cần theo dõi cẩn thận trên lâm sàng và nồng độ glucose trong máu (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC). Không thể loại trừ tương tác giữa deferasirox và các cơ chất khác của CYP2C8 như paclitaxel.

Tương tác với theophyllin và các thuốc khác được chuyển hóa bởi CYP1A2

Trong một nghiên cứu trên người tình nguyện khỏe mạnh, dùng đồng thời deferasirox dưới dạng thuốc ức chế CYP1A2 (liều lặp lại 30 mg/kg/ngày, công thức viên nén phân tán) và theophyllin là cơ chất của CYP1A2 (liều đơn 120 mg) dẫn đến tăng AUC của theophyllin 84% (khoảng tin cậy 90%: 73% - 95%). C_{max} của theophyllin khi dùng liều đơn không bị ảnh hưởng, nhưng sự gia tăng C_{max} của theophyllin có khả năng xảy ra khi dùng thuốc kéo dài. Do đó không khuyến cáo dùng đồng thời deferasirox với theophyllin. Nếu phải dùng đồng thời, cần theo dõi nồng độ và nên xem xét giảm liều theophyllin. Không thể loại trừ sự tương tác giữa deferasirox và các cơ chất khác của CYP1A2. Đối với các chất được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP1A2 và có chỉ số điều trị hẹp (ví dụ clozapin, tizanidin), các khuyến cáo là tương tự như áp dụng với theophyllin.

Các thông tin khác

Chưa có nghiên cứu chính thức về việc dùng đồng thời deferasirox và các chế phẩm kháng acid chứa nhôm. Mặc dù deferasirox có ái lực với nhôm thấp hơn so với sắt nhưng không khuyến cáo dùng deferasirox dạng viên với các chế phẩm kháng acid chứa nhôm.

Dùng đồng thời deferasirox với các thuốc đã biết có khả năng gây loét như thuốc chống viêm không steroid (NSAID) (bao gồm acid acetylsalicylic ở liều cao), corticosteroid hoặc bisphosphonat đường uống có thể làm tăng nguy cơ nhiễm độc đường tiêu hóa (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC). Việc sử dụng đồng thời deferasirox với thuốc chống đông cũng có thể làm tăng nguy cơ xuất huyết đường tiêu hóa. Cần phải theo dõi lâm sàng khi kết hợp deferasirox với các thuốc.

Dùng đồng thời deferasirox và busulfan dẫn đến tăng nồng độ trong máu của busulfan (AUC), nhưng cơ chế tương tác vẫn chưa rõ ràng. Nếu có thể, nên đánh giá dược động học (AUC, độ thanh thải) của liều thử nghiệm busulfan để cho phép điều chỉnh liều.

Tương kỵ thuốc

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Tóm tắt hồ sơ về an toàn

Các phản ứng thường gặp nhất được báo cáo trong khi điều trị dài hạn trong các nghiên cứu lâm sàng được thực hiện với viên nén phân tán deferasirox ở bệnh nhân người lớn và trẻ em bao gồm rối loạn tiêu hóa (chủ yếu là buồn nôn, nôn, tiêu chảy hoặc đau bụng) và phát ban da. Tiêu chảy được báo cáo phổ biến hơn ở bệnh nhi từ 2 đến 5 tuổi và ở người cao tuổi. Những phản ứng này phụ thuộc vào liều dùng, chủ yếu là nhẹ đến trung bình, thường thoáng qua và hầu hết sẽ tự khỏi ngay cả khi tiếp tục điều trị.

Trong các nghiên cứu lâm sàng, sự gia tăng nồng độ creatinin huyết thanh phụ thuộc liều xảy ra ở khoảng 36% bệnh nhân, mặc dù hầu hết vẫn nằm trong khoảng bình thường. Giảm độ thanh thải creatinin trung bình đã được quan sát thấy ở cả bệnh nhi và người lớn mắc bệnh beta-thalassemia và quá tải sắt trong năm đầu điều trị, nhưng có bằng chứng cho thấy chỉ số này không giảm thêm trong những năm điều trị tiếp theo. Tăng transaminase ở gan cũng đã được báo cáo. Khuyến cáo nên giám sát an toàn đối với các thông số thận và gan. Rối loạn thính giác (giảm thính giác) và mất (đục thủy tinh thể) không phổ biến, nên kiểm tra hàng năm (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC).

Các phản ứng bất lợi nghiêm trọng trên da (SCAR), bao gồm hội chứng Stevens-Johnson (SJS), hoại tử biểu bì nhiễm độc (TEN) và phản ứng thuốc kèm theo tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS) đã được báo cáo khi sử dụng viên nén bao phim deferasirox (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC).

Bảng liệt kê các phản ứng không mong muốn:

Tần suất các phản ứng không mong muốn của thử nghiệm lâm sàng được báo cáo vượt quá giả được và các tác dụng không mong muốn khác được báo cáo trong giai đoạn hậu mãi được liệt kê trong bảng sau.

Tần suất được định nghĩa là: rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100$ đến $<1/10$), ít gặp ($\geq 1/1000$ đến $<1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10000$ đến $<1/1000$), rất hiếm gặp ($<1/10000$) và không rõ (không thể ước tính từ các dữ liệu hiện có).

Trong mỗi nhóm xếp theo tần suất, các tác dụng không mong muốn được trình bày theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần:

Bảng 5

Rối loạn máu và hệ bạch huyết	
Không rõ	Giảm tế bào máu ¹ , giảm tiểu cầu ¹ , thiếu máu trầm trọng thêm ¹ , giảm bạch cầu trung tính ¹
Rối loạn hệ miễn dịch	
Không rõ	Phản ứng quá mẫn (bao gồm phản ứng phản vệ và phù mạch) ¹
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	
Không rõ	Nhiễm toan chuyển hóa ¹
Rối loạn tâm thần	
Ít gặp	Lo âu, rối loạn giấc ngủ

Rối loạn hệ thần kinh	
Thường gặp	Nhức đầu
Ít gặp	Chóng mặt
Rối loạn mắt	
Ít gặp	Dục thủy tinh thể, bệnh hoàng điểm
Hiếm gặp	Viêm dây thần kinh thị giác
Rối loạn tai và mê đạo	
Ít gặp	Điếc
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	
Ít gặp	Đau thanh quản
Rối loạn tiêu hóa	
Thường gặp	Tiêu chảy, táo bón, nôn, buồn nôn, đau bụng, chướng bụng, khó tiêu
Ít gặp	Xuất huyết tiêu hóa, loét dạ dày (bao gồm cả loét đa ổ), loét tá tràng, viêm dạ dày
Hiếm gặp	Viêm thực quản
Không rõ	Thủng đường tiêu hóa ¹ , viêm tụy cấp ¹
Rối loạn gan mật	
Thường gặp	Tăng men transaminase
Ít gặp	Viêm gan, sỏi mật
Không rõ	Suy gan ^{1,2}
Rối loạn da và mô dưới da	
Thường gặp	Ban, ngứa
Ít gặp	Rối loạn sắc tố
Hiếm gặp	Phản ứng thuốc có kèm theo tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS)
Không rõ	Hội chứng Steven – Johnson ¹ , viêm mạch quá mẫn ¹ , mày đay ¹ , ban đỏ đa dạng ¹ , rụng tóc, ¹ hoại tử biểu bì nhiễm độc (TEN) ¹
Rối loạn thận và tiết niệu	
Rất thường gặp	Tăng creatinin máu
Thường gặp	Protein niệu
Ít gặp	Rối loạn ống thận ² (hội chứng Fanconi mắc phải), glucose niệu
Không rõ	Suy thận cấp ^{1,2} , viêm thận ống thận – mô kẽ ¹ , bệnh sỏi thận ¹ , hoại tử ống thận ¹
Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ dùng thuốc	
Ít gặp	Sốt, phù, mệt mỏi

¹ Các phản ứng bất lợi được báo cáo trong quá trình hậu mãi. Các phản ứng này thu được từ các báo cáo tự phát mà không phải lúc nào cũng có thể thiết lập sự tin cậy về tần suất hoặc mối quan hệ nhân quả với việc sử dụng sản phẩm.

² Các trường hợp nghiêm trọng kèm theo thay đổi ý thức khi có bệnh não do tăng amonioc máu đã được báo cáo.

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ khi gặp các tác dụng không mong muốn như trên khi sử dụng thuốc hoặc báo cáo các phản ứng có hại của thuốc về Trung tâm Thông tin thuốc và

Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (ADR) Quốc Gia.

Mô tả các tác dụng không mong muốn chọn lọc

Sỏi mật và rối loạn đường mật có liên quan đã được báo cáo ở khoảng 2% bệnh nhân. Tăng transaminase gan được báo cáo là tác dụng không mong muốn ở 2% bệnh nhân. Ít gặp hiện tượng tăng transaminase lớn hơn 10 lần giới hạn trên của mức bình thường (0,3%), hiện tượng này gợi ý viêm gan. Trong quá trình hậu mãi, tác dụng không mong muốn suy gan, đôi khi dẫn đến tử vong, đã được báo cáo với công thức viên nén phân tán deferasirox, đặc biệt ở những bệnh nhân bị xơ gan từ trước (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC). Đã có báo cáo hậu mãi về nhiễm toan chuyển hóa. Phần lớn những bệnh nhân này bị suy thận, bệnh ống thận (hội chứng Fanconi) hoặc tiêu chảy, hoặc các tình trạng mà sự mất cân bằng acid-base là một biến chứng đã biết (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC). Các trường hợp viêm tụy cấp nghiêm trọng đã được ghi nhận ở những bệnh nhân không có bệnh lý đường mật từ trước. Giống với các liệu pháp điều trị bằng thuốc thải sắt khác, mất thính lực tần số cao và đục thủy tinh thể (cườm khô giai đoạn sớm) ít gặp ở bệnh nhân điều trị bằng deferasirox (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC).

Độ thanh thải creatinin trong quá tải sắt do truyền máu

Trong một phân tích tổng hợp hồi cứu trên 2102 bệnh nhân người lớn và trẻ em bị bệnh beta-thalassemia và có quá tải sắt do truyền máu được điều trị bằng viên nén phân tán deferasirox trong 2 nghiên cứu ngẫu nhiên và 4 nghiên cứu nhãn mở trong thời gian đến 5 năm, độ thanh thải creatinin trung bình giảm 13,2% ở bệnh nhân người lớn (khoảng tin cậy 95%: -14,4% đến -12,1%; n=935) và 9,9% (khoảng tin cậy 95%: -11,1% đến -8,6%; n=1142) ở bệnh nhân trẻ em đã được quan sát thấy trong năm đầu tiên điều trị. Ở 250 bệnh nhân được theo dõi đến 5 năm, không quan sát thấy độ thanh thải creatinin trung bình tiếp tục giảm.

Nghiên cứu lâm sàng ở bệnh nhân bị hội chứng thalassaemia không phụ thuộc truyền máu

Trong một nghiên cứu 1 năm ở những bệnh nhân bị hội chứng thalassaemia không phụ thuộc truyền máu và quá tải sắt (viên nén phân tán ở liều 10 mg/kg/ngày), tiêu chảy (9,1%), ban (9,1%) và buồn nôn (7,3%) là các biến cố bất lợi thường gặp nhất liên quan đến thuốc. Các giá trị nồng độ creatinin huyết thanh và độ thanh thải creatinin huyết thanh bất thường đã được báo cáo theo thứ tự xảy ra ở 5,5% và 1,8% bệnh nhân. Tăng transaminase gan lớn hơn 2 lần so với ban đầu và gấp 5 lần giới hạn trên của mức bình thường đã được báo cáo ở 1,8% bệnh nhân.

Nhóm bệnh nhân trẻ em

Trong 2 nghiên cứu lâm sàng, sự tăng trưởng và phát triển sinh dục của các bệnh nhân trẻ em được điều trị bằng deferasirox trong thời gian đến 5 năm không bị ảnh hưởng (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC). Tiêu chảy được báo cáo thường gặp hơn ở bệnh nhân trẻ em từ 2-5 tuổi so với bệnh nhân cao tuổi.

Bệnh ống thận chủ yếu được báo cáo ở trẻ em và thiếu niên bị bệnh beta-thalassaemia được điều trị bằng deferasirox. Trong báo cáo hậu mãi, tỷ lệ cao các trường hợp nhiễm toan chuyển hóa xảy ra ở trẻ em trong khi mắc hội chứng Fanconi.

Viêm tụy cấp đã được báo cáo, đặc biệt là ở trẻ em và thiếu niên.

QUÁ LIỀU VÀ XỬ TRÍ

Các dấu hiệu sớm của quá liều cấp tính là các ảnh hưởng trên đường tiêu hóa như đau bụng, tiêu

chảy, buồn nôn và nôn. Rối loạn gan và thận đã được báo cáo, bao gồm các trường hợp tăng men gan và creatinin có thể hồi phục sau khi ngừng điều trị. Dùng sai một liều duy nhất 90 mg/kg dẫn đến hội chứng Fanconi đã hồi phục sau khi điều trị.

Không có thuốc giải độc đặc hiệu cho deferasirox. Các quy trình chuẩn để kiểm soát quá liều có thể được chỉ định cũng như điều trị triệu chứng phù hợp với lâm sàng

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Mã ATC: V03AC03

Nhóm dược lý: Tác nhân chelat hóa sắt

Cơ chế tác động

Deferasirox là một thuốc có tác dụng chelat hóa sắt có tính chọn lọc cao đối với sắt III. Phân tử deferasirox gồm ba nhánh gắn vào sắt với ái lực cao theo tỷ lệ 2:1. Qua đó làm tăng cường bài tiết sắt, chủ yếu qua phân. Deferasirox có ái lực thấp đối với kẽm và đồng, không gây ra nồng độ thấp liên tục trong huyết thanh của những kim loại này.

Tác dụng dược lực học

Trong một nghiên cứu về chuyển hóa đối với cân bằng sắt trên những bệnh nhân người lớn bị bệnh thalassaemia và có quá tải sắt, deferasirox với các liều hàng ngày 10, 20 và 40 mg/kg (công thức viên nén phân tán) đã gây ra sự bài tiết sắt thực trung bình theo thứ tự là 0,119, 0,329 và 0,445 mg Fe/kg thể trọng/ngày.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Dạng viên nén bao phim cho thấy sinh khả dụng cao hơn so với dạng viên nén phân tán chứa deferasirox. Sau khi điều chỉnh hàm lượng deferasirox, công thức dạng viên nén bao phim (hàm lượng 360 mg) tương đương với viên nén phân tán (hàm lượng 500 mg) về diện tích trung bình dưới đường cong nồng độ thuốc trong huyết tương theo thời gian (AUC) ở tình trạng đói. Nồng độ đỉnh (C_{max}) tăng 30% (khoảng tin cậy 90%: 20,3% – 40,0%); tuy nhiên theo phân tích nồng độ/dáp ứng lâm sàng, không phát hiện bằng chứng ảnh hưởng có ý nghĩa về mặt lâm sàng của sự gia tăng này.

Hấp thu

Deferasirox (công thức viên nén phân tán) được hấp thu sau khi dùng đường uống với thời gian trung bình đạt được nồng độ tối đa trong huyết tương (t_{max}) là khoảng 1,5 - 4 giờ. Sinh khả dụng tuyệt đối (AUC) của deferasirox công thức viên nén phân tán vào khoảng 70% so với tiêm tĩnh mạch. Sinh khả dụng của deferasirox dạng viên nén bao phim cao hơn 36% so với viên nén phân tán.

Nghiên cứu ảnh hưởng của thức ăn đến việc dùng thuốc dạng viên nén bao phim trên những người tình nguyện khỏe mạnh ở tình trạng đói và khi dùng cùng với bữa ăn ít chất béo (hàm lượng chất béo < 10% calo) hoặc bữa ăn nhiều chất béo (hàm lượng chất béo > 50% calo) cho thấy AUC và C_{max} giảm nhẹ sau bữa ăn ít chất béo (theo thứ tự là 11% và 16%). Sau bữa ăn nhiều chất béo, AUC và C_{max} tăng (theo thứ tự là 18% và 29%). Sự gia tăng C_{max} do sự thay đổi dạng bào chế và do ảnh hưởng của bữa ăn nhiều chất béo có thể cộng hợp và do đó, khuyến cáo nên dùng các viên nén bao phim lúc dạ dày rỗng hoặc cùng bữa ăn nhẹ.

Phân bố

Deferasirox gắn nhiều với protein huyết tương (99%), chủ yếu là albumin huyết thanh. Thuốc có

thể tích phân bố nhỏ, vào khoảng 14 lít ở người lớn.

Chuyển hóa

Glucuronid hóa là con đường chuyển hóa chính của deferasirox ở gan, thuốc sau đó được bài tiết qua mật. Khử liên hợp với các phức hợp glucuronid ở ruột và tái hấp thu thuốc (chu trình ruột-gan) cũng có thể xảy ra. Trong một nghiên cứu trên người tình nguyện khỏe mạnh, sử dụng cholestyramin sau một liều đơn deferasirox đã dẫn đến giảm 45% nồng độ deferasirox (AUC).

Deferasirox chủ yếu được glucuronid hóa bởi UGT1A1 và bởi UGT1A3 với mức độ ít hơn. Chuyển hóa deferasirox được xúc tác bởi CYP450 (oxy hóa) với tỉ lệ nhỏ ở người (khoảng 8%). Quan sát *in vitro* không thấy có sự ức chế chuyển hóa deferasirox bởi hydroxyurea.

Thải trừ

Deferasirox và các chất chuyển hóa của nó chủ yếu được bài tiết qua phân (84% liều dùng). Bài tiết deferasirox và các chất chuyển hóa của thuốc qua thận rất ít (8% liều dùng). Thời gian bán thải ($t_{1/2}$) trung bình trong khoảng từ 8 - 16 giờ. Các chất vận chuyển MRP2 (protein 2 kháng đa thuốc) và MXR (protein kháng mitoxantrone) (BCRP (protein kháng ung thư vú) tham gia vào sự bài tiết deferasirox qua mật.

Sự tuyến tính / không tuyến tính

C_{max} và AUC_{0-24} của deferasirox tăng gần như tuyến tính với liều dùng ở điều kiện ổn định. Khi dùng thuốc theo mô hình đa liều, nồng độ thuốc tăng lên theo hệ số tích lũy 1,3 - 2,3.

Các đặc điểm ở bệnh nhân

Bệnh nhân trẻ em

Nồng độ thuốc ở thiếu niên (12 đến ≤ 17 tuổi) và trẻ em (2 đến < 12 tuổi) sau khi dùng đơn liều và đa liều thấp hơn so với ở bệnh nhân người lớn. Ở trẻ em dưới 6 tuổi, nồng độ thuốc thấp hơn khoảng 50% so với người lớn. Tuy nhiên liều dùng được điều chỉnh cho trẻ em theo đáp ứng thuốc nên điều này ít có khả năng gây ra các hậu quả trên lâm sàng.

Giới tính

Nữ giới có độ thanh thải biểu kiến của deferasirox thấp hơn vừa phải (17,5%) so với nam giới. Vì liều dùng được điều chỉnh cho từng bệnh nhân tùy theo đáp ứng nên điều này ít có khả năng gây ra các hậu quả trên lâm sàng.

Bệnh nhân cao tuổi

Chưa có nghiên cứu về dược động học của deferasirox trên bệnh nhân cao tuổi (tuổi từ 65 trở lên).

Bệnh nhân suy thận hoặc suy gan

Chưa có nghiên cứu về dược động học của deferasirox trên bệnh nhân suy thận. Dược động học của deferasirox không bị ảnh hưởng bởi nồng độ transaminase gan cao đến 5 lần giới hạn trên của mức bình thường. Trong một nghiên cứu lâm sàng sử dụng liều đơn viên nén phân tán deferasirox 20 mg/kg, nồng độ trung bình tăng 16% ở các đối tượng suy gan nhẹ (Child Pugh loại A) và 76% ở các đối tượng suy gan trung bình (Child Pugh loại B) so với các đối tượng có chức năng gan bình thường. C_{max} trung bình của deferasirox ở các đối tượng suy gan nhẹ hoặc trung bình tăng 22%. Nồng độ tăng gấp 2,8 lần ở 1 đối tượng suy gan nặng (Child Pugh loại C) (xem phần LIỀU DÙNG - CÁCH DÙNG và CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC).

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 3, 9 vỉ x 10 viên.

BẢO QUẢN: Nơi khô ráo, nhiệt độ không quá 30°C, tránh ánh sáng.

HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN: TCCS

Sản phẩm của: CÔNG TY CỔ PHẦN TRAPHACO

75 Phố Yên Ninh, Phường Ba Đình, Thành phố Hà Nội, Việt Nam

Điện thoại liên hệ: 18006612

Sản xuất tại: CÔNG TY TNHH TRAPHACO HƯNG YÊN

Thôn Bình Lương, Xã Như Quỳnh, Tỉnh Hưng Yên, Việt Nam