

Deferox 500

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 15-11-2016

Rx _ Thuốc bán theo đơn

Reliv
PHARMA

Deferox 500

Deferasirox 500 mg

Hộp 1 vỉ x10 viên nén

Deferox 500

Deferox 500

Thành phần:

Mỗi viên nén phân tán chứa:

Deferasirox 500 mg

Tá dược: vừa đủ 1 viên nén

Chỉ định, cách dùng, chống chỉ định, các thông tin khác: đề nghị xem trong tờ hướng dẫn sử dụng kèm theo.

Để xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Bảo quản:

Nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ dưới 30°C.

Số đăng ký :

Số lô sản xuất :

Ngày sản xuất :

Hạn dùng :

Sản xuất tại:

CÔNG TY CP DƯỢC PHẨM TRUNG ƯƠNG 2 - DOPHARMA

Địa chỉ: Lô 27 Khu công nghiệp Quang Minh, thị trấn Quang Minh, huyện Mê Linh, thành phố Hà Nội.

Chủ sở hữu sản phẩm và Công ty đăng ký:

CÔNG TY TNHH RELIV PHARMA

Địa chỉ: 22H1, đường 40, Khu dân cư Tân Quy Đông, phường Tân Phong, quận 7, thành phố Hồ Chí Minh.

Deferox 500

Deferox 500

Deferasirox 500 mg

Sản xuất tại:
CÔNG TY CP DƯỢC PHẨM TRUNG ƯƠNG 2 - DOPHARMA

Chủ sở hữu sản phẩm và Công ty đăng ký:
CÔNG TY TNHH RELIV PHARMA

Deferox 500

Deferasirox 500 mg

Sản xuất tại:
CÔNG TY CP DƯỢC PHẨM TRUNG ƯƠNG 2 - DOPHARMA

Chủ sở hữu sản phẩm và Công ty đăng ký:
CÔNG TY TNHH RELIV PHARMA

Deferox 500

Deferasirox 500 mg

Sản xuất tại:
CÔNG TY CP DƯỢC PHẨM TRUNG ƯƠNG 2 - DOPHARMA

Chủ sở hữu sản phẩm và Công ty đăng ký:
CÔNG TY TNHH RELIV PHARMA

Deferox 500

Deferasirox 500 mg

Sản xuất tại:
CÔNG TY CP DƯỢC PHẨM TRUNG ƯƠNG 2 - DOPHARMA

Chủ sở hữu sản phẩm và Công ty đăng ký:
CÔNG TY TNHH RELIV PHARMA

Số lô SX:

R_x - Thuốc bán theo đơn

DEFEROX 500

THÀNH PHẦN

Mỗi viên nén phân tán chứa:

Hoạt chất: Deferasirox 500 mg

Tá dược: Cellulose vi tinh thể, lactose, povidon, bột talc, magnesi stearat, silicon dioxyd keo, natri lauryl sulfat, crospovidon, Natri Croscarmellose.

DƯỢC LỰC HỌC

Cơ chế tác dụng: Deferasirox là chất tạo phức chelat (phức càng cua) chọn lọc với sắt (dạng Fe³⁺) đường uống. Là một phối tử có 3 chạc, có ái lực cao với sắt, gắn với tỉ lệ 2 : 1. Mặc dù deferasirox có ái lực thấp với kẽm và đồng, vẫn có khả năng giảm nồng độ trong huyết thanh của các vết kim loại này sau khi uống deferasirox. Ý nghĩa lâm sàng của những sự giảm này là không chắc chắn.

Dược lực học của thuốc được đánh giá trong một nghiên cứu về chuyển hóa sắt cho thấy deferasirox (10, 20 và 40 mg/kg/ngày) trung bình có thể bài tiết tương ứng 0,119; 0,329 và 0,445 mg sắt/kg thể trọng/ngày trong kháng tương tự trên lâm sàng (0,1 – 0,5 mg/kg/ngày). Sự bài tiết sắt chủ yếu là qua phân.

DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Deferasirox được hấp thu sau khi uống với thời gian trung vị đạt nồng độ đỉnh trong máu (T_{max}) là khoảng 1,5 – 4 giờ. C_{max} và AUC của thuốc tăng xấp xỉ tuyến tính với liều sau khi dùng liều đơn và cả khi ở trạng thái ổn định. Sinh khả dụng của deferasirox tăng lên do sự tích lũy 1,3 – 2,3 sau khi dùng đa liều. Sinh khả dụng tuyệt đối (AUC) của viên phân tán tạo hỗn dịch uống deferasirox là 70% so với đường tĩnh mạch. Sinh khả dụng (AUC) của deferasirox có thể thay đổi khi dùng thuốc trong bữa ăn.

Phân bố

Deferasirox liên kết mạnh (khoảng 99%) với protein chủ yếu là albumin huyết thanh. Tỉ lệ thuốc hạn chế trong tế bào máu là 5% ở người. Thể tích phân bố ở trạng thái ổn định (V_{ss}) là 14,37 ± 2,69 L ở người lớn.

Chuyển hóa

Sự glucuronid hóa là con đường chuyển hóa chính của deferasirox, sau đó bài tiết qua mật. Có thể xảy ra sự thủy phân phức hợp glucuronid hóa ở ruột và sau đó tái hấp thu (chu trình gan-mật). Deferasirox

chủ yếu được glucuronid hóa bởi UGT1A1 chuyển thành UGT1A3 mức độ thấp hơn. Sự chuyển hóa bởi CYP450 có vẻ như ít xảy ra ở người (khoảng 8%). Sự thủy phân chất chuyển hóa glucuronid hóa trong ruột sau đó tái hấp thu (chu trình gan-ruột) đã được xác minh trong một nghiên cứu trên người tình nguyện khỏe mạnh uống cholestyramin (gắn mạnh với deferasirox và chất liên hợp) 12 g $\times$ 2 lần/ngày 4 và 10 giờ sau khi uống liều đơn deferasirox dẫn tới giảm sinh khả dụng (AUC) 45% do chu trình gan – mật của deferasirox.

Thải trừ

Deferasirox và chất chuyển hóa chủ yếu đào thải qua phân (84% liều). Sự thải trừ qua thận của deferasirox và chất chuyển hóa là tối thiểu (8% liều dùng). Thời gian bán thải trung bình ($t_{1/2}$) nằm trong khoảng 8 – 16 giờ sau khi uống thuốc.

Dược động học trên các đối tượng đặc biệt

Bệnh nhi: Sau khi uống liều đơn hoặc đa, sinh khả dụng toàn thân của thanh thiếu niên và trẻ em nhỏ hơn so với người lớn. Ở bệnh nhân < 6 tuổi, sinh khả dụng toàn thân khoảng 50% ở người lớn.

Người cao tuổi: Dược động học của deferasirox chưa được nghiên cứu trên người cao tuổi (từ 65 tuổi trở lên).

Giới tính: Nữ giới có độ thanh thải biểu kiến thấp hơn so với nam giới (17,5%).

CHỈ ĐỊNH

Deferasirox được chỉ định điều trị bệnh quá tải sắt mạn tính do truyền máu (lắng đọng hemosiderin do truyền máu) ở bệnh nhân từ 2 tuổi trở lên. Ở những bệnh nhân này, thuốc đã cho thấy làm giảm nồng độ sắt ở gan và nồng độ ferritin huyết thanh. Các nghiên cứu lâm sàng nhằm chứng minh gia tăng tỉ lệ sống sót hoặc hiệu quả lâm sàng chưa được hoàn thành.

Quyết định khởi đầu điều trị bằng deferasirox dựa trên sự cân nhắc giữa hiệu quả và nguy cơ của việc điều trị trên lâm sàng, có tính đến các yếu tố như tuổi thọ dự tính và các bệnh mắc kèm của bệnh nhân.

An toàn và hiệu quả của deferasirox khi dùng cùng với các liệu pháp tạo phức chelat với sắt khác chưa được công bố.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Thông tin về liều

Trước khi bắt đầu điều trị, cần kiểm tra nồng độ ferritin và sắt trong huyết thanh. Nguy cơ độc tính có thể gia tăng khi dùng thuốc ở bệnh nhân có mức dung nạp sắt thấp hoặc ở bệnh nhân nồng độ ferritin huyết thanh chỉ tăng nhẹ.

Liều khởi đầu khuyến cáo là 20 mg/kg thể trọng.

Dùng deferasirox 1 lần/ngày vào lúc đói ít nhất 30 phút trước bữa ăn, tốt nhất là cùng một thời điểm hàng ngày. Không nhai hoặc nuốt cả viên thuốc. Không dùng thuốc với các chế phẩm antacid có chứa nhôm. Tính toán liều (mg/kg/ngày) làm tròn đến liều nguyên viên gần nhất. Phân tán hoàn toàn viên bằng cách khuấy cốc nước, nước cam ép, nước táo ép cho đến lúc tạo được hỗn dịch đồng nhất. Phân tán liều dưới 1 g trong 100 ml chất lỏng và từ 1 g trở lên trong 200 ml chất lỏng. Sau khi uống hết hỗn dịch, thêm một lượng nhỏ nước để tráng cốc sau đó uống hết.

Quyết định loại phần sắt tích lũy dựa trên hiệu quả và nguy cơ trên lâm sàng đã được dự đoán. Ở bệnh nhân cần điều trị bằng phương pháp tạo phức chelat với sắt, khuyến cáo rằng nên bắt đầu điều trị với deferasirox khi có bằng chứng bị quá tải sắt mạn tính, ví dụ như truyền khoảng 100 mL/kg hồng cầu (khoảng 20 đơn vị đối với người 40 kg) và ferritin huyết thanh tương ứng $> 1000 \mu\text{g/L}$.

Điều chỉnh liều

Deferasirox có thể cần phải điều chỉnh liều, ngừng hoặc dừng do độc tính hoặc do một trong những nguyên nhân dưới đây:

Dựa trên ferritin huyết thanh:

Sau khi bắt đầu điều trị, cần theo dõi ferritin huyết thanh hàng tháng và điều chỉnh liều deferasirox nếu cần mỗi 3 – 6 tháng dựa trên xu hướng ferritin huyết thanh. Điều chỉnh liều từng bước 5 hay 10 mg/kg và phù hợp với đáp ứng của từng bệnh nhân và mục tiêu điều trị (duy trì hay giảm sắt trong cơ thể). Ở bệnh nhân không được kiểm soát đầy đủ với liều 30 mg/kg (ví dụ, nồng độ ferritin huyết thanh liên tục trên $2500 \mu\text{g/L}$ và không thấy xu hướng giảm theo thời gian), có thể cân nhắc liều lên tới 40 mg/kg. Không khuyến cáo dùng liều trên 40 mg/kg.

Nếu ferritin huyết thanh giảm liên tục xuống dưới $500 \mu\text{g/L}$, cân nhắc tạm thời ngừng thuốc.

Dựa trên creatinin huyết thanh:

Đối với người lớn, giảm liều 10 mg/kg/ngày nếu có tăng creatinin huyết thanh tới $> 33\%$ trên mức trung bình trước khi điều trị trong 2 lần kiểm tra liên tiếp, và không thể là do nguyên nhân khác. Đối với bệnh nhi, giảm liều 10 mg/kg/ngày nếu nồng độ creatinin huyết thanh cao hơn mức giới hạn trên của chỉ số bình thường tùy theo mức tuổi ở 2 lần kiểm tra liên tiếp.

Dùng đồng thời với thuốc gây cảm ứng UGT (UDP-glucuronosyltransferase) hoặc cholestyramin:

Dùng đồng thời với thuốc gây cảm ứng UGT hoặc cholestyramin làm giảm sinh khả dụng toàn thân của deferasirox (AUC). Tránh dùng thuốc đồng thời với cholestyramin hoặc chất gây cảm ứng UGT mạnh (ví dụ, rifampicin, phenytoin, phenobarbital, ritonavir). Nếu cần phải dùng đồng thời các thuốc này với nhau, cần cân nhắc tăng liều dùng của deferasirox lên 30 mg/kg, và theo dõi nồng độ ferritin huyết thanh và đáp ứng lâm sàng để thay đổi liều.

Suy gan: Tránh dùng deferasirox ở bệnh nhân suy gan nặng (Child-Pugh C). Giảm khoảng 50% liều khởi đầu ở bệnh nhân suy gan trung bình (Child-Pugh B). Theo dõi chặt chẽ bệnh nhân suy gan nhẹ

(Child-Pugh C) hoặc trung bình (Child-Pugh B) để phòng thiếu hoặc phản ứng bất lợi có thể cần chuẩn độ liều.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Deferasirox chống chỉ định ở những bệnh nhân:

- Độ thanh thải creatinin < 40 mL/phút hoặc creatinin huyết thanh > 2 lần giới hạn trên của giá trị bình thường tùy lứa tuổi.
- Chức năng hoạt động kém và hội chứng loạn sản tủy nguy cơ cao hoặc di căn tiến triển.
- Số lượng tiểu cầu $< 50 \times 10^9/L$.
- Quá mẫn với deferasirox và bất kỳ thành phần nào của thuốc.

KHUYẾN CÁO VÀ THẬN TRỌNG

Thận

Suy thận cấp, gây tử vong ở một số bệnh nhân và yêu cầu thẩm tách máu ở các bệnh nhân khác, đã được báo cáo sau khi deferasirox được đưa ra thị trường. Hầu hết các trường hợp tử vong đều xảy ra ở những bệnh nhân có bệnh đi kèm và những bệnh nhân rối loạn huyết học đang trong giai đoạn tiến triển. Theo dõi creatinin huyết thanh và/hoặc độ thanh thải creatinin ở những bệnh nhân: có nguy cơ biến chứng, có bệnh thận trước đó, người già, mắc kèm các bệnh khác, hoặc dùng các thuốc gây áp lực trên thận. Theo dõi nghiêm ngặt chức năng thận ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin giữa 40 và dưới 60 mL/phút, đặc biệt trong tình huống bệnh nhân có thêm các yếu tố nguy cơ có thể gây tổn thương thận như dùng thuốc, mất nước hoặc nhiễm khuẩn nặng.

Đánh giá creatinin huyết thanh và/hoặc độ thanh thải creatinin trước khi điều trị để thiết lập biểu đồ các chỉ số cơ bản trước khi điều trị, thông qua một loạt các xét nghiệm. Theo dõi creatinin huyết thanh và/hoặc độ thanh thải creatinin hàng tháng sau đó. Ở các bệnh nhân có thêm các yếu tố nguy cơ trên thận, theo dõi creatinin huyết thanh và/hoặc độ thanh thải creatinin hàng tuần trong tháng đầu tiên điều trị hoặc khi điều chỉnh chế độ điều trị hoặc hàng tháng sau đó.

Xem xét giảm liều, ngưng, hoặc dừng thuốc nếu creatinin huyết thanh tăng. Nếu có sự gia tăng liên tục creatinin huyết thanh lên trên giới hạn trên của chỉ số bình thường tùy theo lứa tuổi, cần ngừng thuốc. Chỉ khi creatinin nằm trong khoảng giới hạn bình thường, mới bắt đầu lại điều trị với deferasirox ở liều thấp hơn sau đó tăng dần lên, nếu hiệu quả lâm sàng dự kiến lớn hơn nguy cơ tiềm ẩn.

Trong các nghiên cứu lâm sàng, đối với creatinin huyết thanh tăng trong 2 lần đo liên tiếp ($> 33\%$ ở bệnh nhân trên 15 tuổi hoặc $> 33\%$ hoặc cao hơn giới hạn trên của chỉ số bình thường tùy theo mức tuổi đối với các bệnh nhân dưới 15 tuổi), cần giảm liều deferasirox 10 mg/kg/ngày. Bệnh nhân có biểu đồ creatinin huyết thanh vượt giới hạn trên của chỉ số bình thường được loại trừ trong các nghiên cứu lâm sàng.

Trong các nghiên cứu lâm sàng, bệnh nhân điều trị bằng deferasirox có mức tăng creatinin huyết thanh liên quan liều dùng. Những gia tăng này xảy ra ở tần số lớn hơn so với bệnh nhân điều trị bằng deferoxamin (tương ứng 38% và 14% trong nghiên cứu 1; 36% và 22% ở nghiên cứu 3). Hầu như creatinin vẫn duy trì trong giới hạn bình thường. Cũng đã có các báo cáo bệnh ống thận ở các bệnh nhân điều trị bằng deferasirox. Phần lớn những bệnh nhân này là trẻ em và thanh thiếu niên bị bệnh thiếu máu huyết tán (β -thalassemia) và nồng độ ferritin huyết thanh $< 1500 \mu\text{g/L}$.

Suy giảm chức năng gan

Tránh dùng thuốc ở bệnh nhân suy gan nặng (Child-Pugh C). Bệnh nhân suy gan trung bình (Child-Pugh B) khuyến cáo giảm 50% liều khởi đầu. Theo dõi nghiêm ngặt ở bệnh nhân suy gan nhẹ (Child-Pugh A) và trung bình (Child-Pugh B) có thể bị thiếu hoặc xuất hiện phản ứng ngoại ý cần phải định lượng liều.

Trong nghiên cứu 1, 4 bệnh nhân dùng deferasirox do bất thường chức năng gan (viêm gan do thuốc ở 2 bệnh nhân và tăng transaminase huyết thanh ở 2 bệnh nhân). Đã có các báo cáo sau khi đưa thuốc ra thị trường về suy gan, một số tử vong, ở các bệnh nhân điều trị với deferasirox. Hầu hết những biến cố xảy ra ở bệnh nhân trên 55 tuổi. Hầu hết các báo cáo suy gan bao gồm các bệnh nhân có bệnh đi kèm, bao gồm cả xơ gan và suy chức năng đa cơ quan. Cần theo dõi transaminase huyết thanh và bilirubin trước khi khởi đầu điều trị, mỗi 2 tuần trong tháng đầu tiên và hàng tháng sau đó. Xem xét điều chỉnh hoặc ngưng dùng thuốc khi có tăng nghiêm trọng hay kéo dài.

Dạ dày – ruột

Tử vong do chảy máu tiêu hóa, đặc biệt ở bệnh nhân cao tuổi có u ác tính huyết học tiến triển và/hoặc số lượng tiểu cầu thấp, đã được báo cáo. Kích ứng, loét và chảy máu đường tiêu hóa trên không tử vong đã được báo cáo ở các bệnh nhân, bao gồm trẻ em và thanh thiếu niên dùng deferasirox. Bác sĩ và bệnh nhân cần chú ý về dấu hiệu và triệu chứng loét và chảy máu tiêu hóa khi dùng deferasirox và kịp thời đánh giá thêm và điều trị nếu phát hiện biến cố ngoại ý trên tiêu hóa nghiêm trọng. Cần thận trọng khi dùng deferasirox đồng thời với các thuốc gây loét hoặc chảy máu, như các thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs), corticosteroid, biphosphonat đường uống, hay thuốc chống đông máu.

Giảm tế bào máu

Đã có các báo cáo khi lưu hành thuốc trên thị trường (cả tự phát và từ các thử nghiệm lâm sàng), bao gồm mất bạch cầu hạt, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, ở các bệnh nhân điều trị bằng deferasirox. Một số bệnh nhân tử vong. Mối liên hệ với điều trị bằng deferasirox chưa chắc chắn. Hầu hết các bệnh nhân đã có rối loạn huyết học thường liên quan bệnh suy tủy xương. Cần theo dõi công thức máu thường xuyên. Cần nhắc ngưng điều trị ở bệnh nhân giảm tế bào máu không giải thích được. Có thể xem xét tái điều trị với deferasirox một khi nguyên nhân gây giảm tế bào máu được làm sáng tỏ.

Mẫn cảm

Các phản ứng quá mẫn nghiêm trọng (như sốc phản vệ và phù mạch) đã được báo cáo ở bệnh nhân dùng deferasirox, với khởi phát của phản ứng xảy ra ở phần lớn các trường hợp trong tháng đầu tiên. Nếu phản ứng là nghiêm trọng, dừng thuốc và can thiệp y tế thích hợp.

Phát ban

Có thể xuất hiện phát ban trong quá trình điều trị với deferasirox. Đối với phát ban từ nhẹ đến trung bình, có thể tiếp tục điều trị mà không cần điều chỉnh liều, do phát ban có thể tự hết. Trong các trường hợp nghiêm trọng, cần ngưng thuốc. Có thể xem xét tái điều trị ở mức liều thấp hơn phối hợp với các steroid dạng uống trong thời gian ngắn. Đã có báo cáo về hồng ban đa dạng khi điều trị với deferasirox.

Bệnh mắc kèm

Các thử nghiệm lâm sàng nhằm chứng minh tỉ lệ sống sót tăng lên và xác minh hiệu quả lâm sàng chưa được hoàn thành. Deferasirox cho thấy làm giảm ferritin huyết thanh và nồng độ sắt trong gan trong các thử nghiệm lâm sàng. Cần nhắc tầm quan trọng của các yếu tố này cũng như các yếu tố từng cá thể bệnh nhân và tiên lượng do trạng thái tiềm ẩn trước khi khởi đầu điều trị với deferasirox.

Khi thuốc lưu hành trên thị trường, đã có báo cáo về các phản ứng bất lợi nghiêm trọng, một số đã dẫn tới tử vong ở bệnh nhân dùng deferasirox, chủ yếu ở bệnh nhân cao tuổi, biến chứng từ các bệnh tiềm tàng hoặc bệnh rất nặng. Hầu hết các trường hợp tử vong xảy ra trong vòng 6 tháng sau khi điều trị với deferasirox và nói chung sẽ làm xấu đi tình trạng bệnh tiềm tàng. Các báo cáo không loại trừ khả năng deferasirox đóng vai trò trong sự tử vong.

Các giác quan đặc biệt

Rối loạn thính giác (mất khả năng nghe tần số cao, giảm thính giác), và rối loạn thị giác (mờ mắt, đục thủy tinh thể, tăng nhãn áp, và rối loạn võng mạc) đã được báo cáo với tần số < 1% khi điều trị với deferasirox trong các nghiên cứu lâm sàng. Khuyến cáo kiểm tra thính giác và thị giác (cả khám đèn khe và giãn nở võng mạc) trước khi điều trị bằng deferasirox và đều đặn sau đó (mỗi 12 tháng). Nếu xuất hiện rối loạn, xem xét giảm liều hoặc ngưng dùng thuốc.

Xét nghiệm

Kiểm tra ferritin hàng tháng để đánh giá đáp ứng với điều trị và đánh giá khả năng tạo phức chelat với sắt quá mức. Nếu ferritin huyết thanh liên tục giảm xuống dưới 500 µg/L, xem xét tạm ngừng điều trị.

Trong các nghiên cứu lâm sàng, hệ số tương quan giữa ferritin huyết thanh và LIC là 0,63. Do đó, thay đổi nồng độ ferritin huyết thanh không phải luôn luôn phản ánh sự thay đổi LIC.

Tiến hành theo dõi xét nghiệm chức năng thận và gan.

Độc tính không lâm sàng:

Ung thư hóa, biến đổi gen và suy giảm chức năng sinh sản:

Một nghiên cứu 104 tuần về gây ung thư bằng đường uống ở chuột Wistar không thấy có bằng chứng về sự gây ung thư của deferasirox ở liều lên tới 60 mg/kg/ngày (0,48 lần MRDH (Maximum Recommended Human Dose – Liều khuyến cáo tối đa ở người) tính trên mg/m²). Một nghiên cứu 26 tuần về gây ung thư bằng đường uống ở chuột biến đổi gen p53 (+/-) không thấy có bằng chứng deferasirox gây ung thư ở liều lên tới 200 mg/kg/ngày (0,8 lần MRHD tính trên mg/m²) ở chuột đực và liều 300 mg/kg/ngày (1,21 lần MRDH tính trên mg/m²) ở chuột cái.

Deferasirox âm tính với test Ames và kiểm tra đột biến thể nhiễm sắc lympho bào ngoại vi. Thuốc dương tính với xét nghiệm vi nhân đường uống ở chuột *in vivo*.

Liều deferasirox lên tới 75 mg/kg/ngày (0,6 lần MRHD tính trên mg/m²) cho thấy không có tác dụng ngoại ý trên khả năng sinh sản của chuột đực và cái.

ẢNH HƯỞNG ĐẾN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Không có nghiên cứu về tác dụng của deferasirox lên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Bệnh nhân đã từng bị phản ứng ngoại ý về chóng mặt cần thận trọng khi lái xe và vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Dùng đồng thời deferasirox với các chế phẩm kháng acid (antacid) có chứa nhôm chưa được nghiên cứu chính thức. Mặc dù deferasirox có ái lực thấp với nhôm hơn là với sắt, không dùng deferasirox với các chế phẩm antacid có chứa nhôm.

Tác dụng của deferasirox trên các enzym chuyển hóa thuốc:

Deferasirox ức chế CYP3A4, CYP2C8, CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6, và CYP2C19 ở người *in vitro*. Không rõ sự ức chế của deferasirox với CYP2A6, CYP2D6 và CYP2C19 trên lâm sàng.

Tương tác với midazolam và các tác nhân chuyển hóa bởi CYP3A4 khác:

Ở người tình nguyện khỏe mạnh, dùng đồng thời deferasirox với midazolam (cơ chất của CYP3A4) dẫn tới giảm nồng độ đỉnh của midazolam khoảng 23% và sinh khả dụng khoảng 17%. Trong thực tế lâm sàng, tác dụng này có thể sẽ rõ hơn. Do vậy, theo khả năng giảm nồng độ của cơ chất CYP3A4 và bị mất hiệu quả, cần thận trọng khi dùng đồng thời deferasirox với các thuốc chuyển hóa bởi CYP3A4 (ví dụ, cyclosporin, simvastatin, các tác nhân tránh thai nhờ hormon).

Tương tác với repaglinid và các tác nhân chuyển hóa bởi CYP2C8 khác:

Trong một nghiên cứu trên người tình nguyện khỏe mạnh, dùng đồng thời deferasirox (30 mg/kg/ngày trong 4 ngày) và cơ chất của CYP2C8 repaglinid (liều đơn 0,5 mg) dẫn tới sinh khả dụng toàn thân của repaglinid (AUC) tăng lên tới gấp 2,3 lần mức kiểm soát và Cmax tăng 62%. Nếu deferasirox và repaglinid được dùng đồng thời, xem xét giảm liều repaglinid và theo dõi chặt chẽ nồng độ glucose máu. Cần thận trọng khi dùng deferasirox với các cơ chất của CYP2C8 khác như paclitaxel.

Tương tác với theophyllin và các tác nhân chuyển hóa bởi CYP1A2 khác:

Trong một nghiên cứu lâm sàng trên người tình nguyện khỏe mạnh, dùng đồng thời deferasirox (liều lặp lại 30 mg/kg/ngày) và cơ chất của CYP1A2 theophyllin (liều đơn 120 mg) dẫn tới xấp xỉ gấp đôi AUC và thời gian bán thải của theophyllin. Cmax của liều đơn không bị ảnh hưởng, nhưng dự đoán Cmax của theophyllin sẽ tăng khi dùng dài ngày. Sự gia tăng nồng độ trong huyết tương này có thể dẫn tới có các triệu chứng lâm sàng trên thần kinh trung ương do theophyllin hoặc các triệu chứng khác. Tránh dùng đồng thời theophyllin hoặc các cơ chất CYP1A2 có chỉ số điều trị thấp với deferasirox. Nếu buộc phải dùng đồng thời, theo dõi nồng độ theophyllin và xem xét điều chỉnh liều.

Cần thận trọng khi dùng deferasirox với các thuốc chuyển hóa bởi CYP1A2 khác như cyclobenzaprin, imipramin, haloperidol, fluvoxamin, mexiletin, olanzapin, tizanidin, zileton, và zolmitriptan.

Tương tác với các tác nhân cảm ứng UDP – glucuronosyltransferase (UGT):

Trong một nghiên cứu trên người tình nguyện khỏe mạnh, dùng đồng thời deferasirox (liều đơn 30 mg/kg) với chất gây cảm ứng UGT mạnh rifampicin (600 mg/ngày trong 9 ngày) dẫn tới giảm sinh khả dụng của deferasirox (AUC) 44%. Do đó, dùng deferasirox với các thuốc gây cảm ứng UGT mạnh (ví dụ, rifampicin, phenytoin, phenobarbital, ritonavir) có thể gây thiếu deferasirox.

Tránh dùng đồng thời các thuốc gây cảm ứng UGT mạnh với deferasirox mạnh. Nếu buộc phải dùng đồng thời với các thuốc này, cân nhắc tăng liều khởi đầu deferasirox lên 30 mg/kg và theo dõi nồng độ ferritin huyết thanh và đáp ứng lâm sàng để tiếp tục điều chỉnh liều.

Tương tác với cholestyramin:

Dùng đồng thời deferasirox với cholestyramin dẫn tới thiếu deferasirox. Ở người tình nguyện khỏe mạnh, dùng cholestyramin sau một liều đơn deferasirox dẫn tới giảm 45% sinh khả dụng (AUC) của deferasirox. Tránh dùng đồng thời cholestyramin và deferasirox. Nếu buộc phải dùng các tác nhân này với nhau, cân nhắc điều chỉnh liều deferasirox tới 30 mg/kg và theo dõi nồng độ ferritin huyết thanh và đáp ứng lâm sàng để tiếp tục điều chỉnh liều.

SỬ DỤNG CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ có thai

Phụ nữ có thai nhóm C.

Không có nghiên cứu đầy đủ và có kiểm soát khi dùng deferasirox trên phụ nữ có thai. Dùng deferasirox ở động vật trong thời gian mang thai và nuôi con bú dẫn tới giảm khả năng sống sót của thai và tăng tỉ lệ bất thường chức năng thận ở thai nhi là nam giới ở nồng độ nhỏ hơn nồng độ khuyến cáo ở người. Chỉ nên dùng deferasirox ở phụ nữ có thai khi mà lợi ích nhiều hơn nguy cơ đối với thai nhi.

Trong các nghiên cứu trên sự phát triển của thai nhi, chuột và thỏ có thai được uống deferasirox trong quá trình hình thành các cơ quan ở liều lên tới 100 mg/kg/ngày ở chuột và 50 mg/kg/ngày ở thỏ (0,8

lần liều khuyến cáo tối đa trên người tính trên mg/m^2). Quan sát thấy những liều này dẫn tới độc tính ở người mẹ nhưng không có hại đối với thai nhi.

Trong một nghiên cứu về sự phát triển trước và sau khi sinh, chuột có thai uống deferasirox hàng ngày từ khi hình thành các cơ quan tới ngày 20 cho con bú ở liều 10, 30 và 90 $\text{mg}/\text{kg}/\text{ngày}$ tương ứng gấp 0,08; 0,2; và 0,7 lần liều khuyến cáo tối đa trên người tính trên mg/m^2 . Độc tính trên mẹ, mất thể tích, và giảm khả năng sống của thai xuất hiện ở mức 0,7 lần liều khuyến cáo tối đa trên người tính trên mg/m^2 , và tăng tỉ lệ bất thường thận ở thai nhi là nam xảy ra ở mức 0,2 lần liều khuyến cáo tối đa trên người tính trên mg/m^2 .

Phụ nữ nuôi con bú

Không rõ deferasirox có bài tiết vào sữa mẹ hay không. Deferasirox và chất chuyển hóa được bài tiết trong sữa của chuột. Do có nhiều thuốc bài tiết vào sữa mẹ và do khả năng xảy ra các phản ứng ngoại ý nghiêm trọng ở trẻ bú mẹ do deferasirox và chất chuyển hóa, cần cân nhắc ngừng cho con bú hoặc ngừng thuốc, tùy vào tầm quan trọng của thuốc đối với người mẹ.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Dữ liệu trong các thử nghiệm lâm sàng:

Các phản ứng ngoại ý sau đã được thảo luận trong các phần trước:

Suy thận, suy gan, chảy máu tiêu hóa từ vong và không từ vong, giảm tế bào máu.

Do các thử nghiệm lâm sàng được tiến hành ở các điều kiện khác nhau, tỉ lệ các phản ứng ngoại ý quan sát thấy trong các thử nghiệm lâm sàng của thuốc không thể so sánh trực tiếp với tỉ lệ trong các thử nghiệm lâm sàng của thuốc khác và có thể không phản ánh được tỉ lệ quan sát được trên thực tế.

Tổng số 700 bệnh nhân người lớn và trẻ em được điều trị với deferasirox trong 48 tuần trong nghiên cứu tiền thị trường. Trong đó bao gồm 469 bệnh nhân thiếu máu tan máu β (β -thalassemia), 99 bệnh nhân thiếu máu hiếm và 132 bệnh nhân bị hồng cầu lưới liềm. Trong số đó, 45% là nam giới, 70% là người da trắng và 292 bệnh nhân dưới 16 tuổi. Ở nhóm bệnh nhân bệnh hồng cầu lưới liềm, 89% là người da đen. Trung vị thời gian điều trị cho bệnh nhân hồng cầu lưới liềm là 51 tuần. Trong số 700 bệnh nhân được điều trị, 469 bệnh nhân (403 bệnh nhân thiếu máu tan máu và 66 bệnh nhân thiếu máu hiếm) tham gia vào phần mở rộng của đề cương nghiên cứu ban đầu. Trong các nghiên cứu mở rộng, trung vị thời gian điều trị là 88 – 205 tuần.

Bảng 1 biểu diễn các phản ứng ngoại ý xảy ra > 5% ở bệnh nhân thiếu máu tan máu β (Nghiên cứu 1) và bệnh nhân bị hồng cầu lưới liềm (Nghiên cứu 3) điều trị bằng deferasirox với nghi ngờ liên quan đến thuốc nghiên cứu. Đau bụng, buồn nôn, nôn, tiêu chảy, ban da, và tăng creatinin huyết thanh là những phản ứng ngoại ý thường gặp nhất đã được báo cáo với nghi ngờ là do deferasirox. Các triệu chứng tiêu hóa, tăng creatinin huyết thanh và ban da là có phụ thuộc liều dùng.

Bảng 1: Các phản ứng ngoại ý xuất hiện ở > 5% bệnh nhân điều trị bằng deferasirox trong Nghiên cứu 1 và Nghiên cứu 3*

Phản ứng ngoại ý	Nghiên cứu 1 (β -Thalassemia)		Nghiên cứu 3 (Bệnh hồng cầu lưới liềm)	
	Deferasirox N=296 n (%)	Deferoxamin N=290 n (%)	Deferasirox N=132 n (%)	Deferoxamin N=63 n (%)
Đau bụng**	63 (21,3)	41 (14,1)	37 (28,0)	9 (14,3)
Tiêu chảy	35 (11,8)	21 (7,2)	26 (19,7)	3 (4,8)
Tăng creatinin***	33 (11,1)	0 (0)	9 (6,8)	0
Buồn nôn	31 (10,5)	14 (4,8)	30 (22,7)	7 (11,1)
Nôn	30 (10,1)	28 (9,7)	28 (21,2)	10 (15,9)
Phát ban	25 (8,4)	9 (3,1)	14 (10,6)	3 (4,8)
* Tần số của phản ứng ngoại ý dựa trên các biến cố ngoại ý được báo cáo bất kể mối quan hệ với thuốc nghiên cứu. ** Bao gồm “đau bụng”, “đau bụng dưới”, và “đau bụng trên” đã được báo cáo là các biến cố ngoại ý. *** Bao gồm “tăng creatinin máu” và “bất thường creatinin máu” đã được báo cáo là các biến cố ngoại ý. Xem thêm bảng 2.				

Trong nghiên cứu 1, tổng số 113 bệnh nhân (38%) điều trị với deferasirox có tăng creatinin huyết thanh > 33% so với trước khi điều trị trong 2 đợt riêng rẽ (Bảng 2) và 25 bệnh nhân (8%) cần giảm liều. Creatinin huyết thanh tăng dường như là liên quan liều dùng. Trong nghiên cứu này, 17 bệnh nhân (6%) điều trị bằng deferasirox xuất hiện nồng độ SGPT/ALT tăng > 5 lần so với giới hạn trên của chỉ số bình thường trong 2 lần khám liên tiếp. Trong số đó, sinh thiết gan 2 bệnh nhân đã khẳng định bệnh viêm gan do thuốc và đều được ngừng điều trị với deferasirox.

Thêm 2 bệnh nhân nữa không bị tăng tỉ lệ SGPT/ALT > 5 lần giới hạn trên của chỉ số bình thường (ULN), bị ngừng thuốc do tăng SGPT/ALT. Transaminase tăng dường như không liên quan liều dùng. Các phản ứng ngoại ý dẫn tới ngưng điều trị bao gồm bất thường chức năng gan (2 bệnh nhân) và viêm gan do thuốc (2 bệnh nhân), ban da, đường niệu/protein niệu, ban xuất huyết Henoch Schönlein, tăng động/mất ngủ, sốt do thuốc, và đục thủy tinh thể (mỗi phản ứng 1 bệnh nhân).

Trong Nghiên cứu 3, tổng số 48 bệnh nhân (36%) điều trị với deferasirox có tăng creatinin huyết thanh > 33% so với đường nền trước điều trị trong 2 đợt riêng rẽ (Bảng 2). Trong số các bệnh nhân tăng creatinin huyết thanh trong nghiên cứu 3, 8 bệnh nhân cần giảm liều. Trong nghiên cứu này, 5 bệnh nhân thuộc nhóm xuất hiện mức SGPT/ALT cao > 5 lần so với giới hạn trên của chỉ số bình thường trong 2 lần khám liên tiếp và 1 bệnh nhân dừng thuốc do phản ứng bất lợi nghi ngờ do thuốc nghiên cứu, bao gồm tiêu chảy, viêm tụy do sỏi mật, lao không điển hình và ban da.

Bảng 2: Tỷ lệ (%) bệnh nhân tăng creatinin huyết thanh hoặc SGPT/ALT trong nghiên cứu 1 và nghiên cứu 3

Chỉ số xét nghiệm	Nghiên cứu 1 (Thiếu máu tan máu β)		Nghiên cứu 3 (Bệnh hồng cầu lưới liềm)	
	Deferasirox N=296 n (%)	Deferoxamin N=290 n (%)	Deferasirox N=132 n (%)	Deferoxamin N=63 n (%)
Creatinin huyết thanh				
Creatinin tăng > 33% ở 2 lần khám.	113 (38,2)	41 (14,1)	48 (36,4)	14 (22,2)
Creatinin tăng > 33% và > ULN ở 2 lần khám liên tiếp	7 (2,4)	1 (0,3)	3 (2,3)	2 (3,2)
SGPT/ALT				
SGPT/ALT >5 x ULN ở 2 lần khám	25 (8,4)	7 (2,4)	2 (1,5)	0
SGPT/ALT >5 x ULN ở 2 lần khám liên tiếp	17 (5,7)	5 (1,7)	5 (3,8)	0

Protein niệu:

Trong các nghiên cứu lâm sàng, protein niệu được kiểm tra hàng tháng. Protein niệu từng đợt (tỷ lệ protein niệu/creatinin > 0,6 mg/mg) xuất hiện ở 18,6% bệnh nhân điều trị bằng deferasirox so với 7,2% bệnh nhân điều trị bằng deferoxamin trong Nghiên cứu 1. Mặc dù không có bệnh nhân nào cần phải ngưng dùng deferasirox trong các nghiên cứu lâm sàng tới hơn 1 năm do protein niệu, khuyến cáo theo dõi hàng tháng. Cơ chế và dấu hiệu lâm sàng của protein niệu chưa rõ.

Các phản ứng ngoại ý khác:

Trong một nhóm hơn 5000 bệnh nhân điều trị bằng deferasirox trong các thử nghiệm lâm sàng, các phản ứng xảy ra ở 0,1% đến 1% bệnh nhân bao gồm viêm dạ dày, phù, rối loạn giấc ngủ, rối loạn sắc tố da, chóng mặt, lo lắng, bệnh hoàng đĩnh, sỏi mật, sốt, mệt mỏi, đau họng – thanh quản, đục thủy tinh thể sớm, giảm thính giác, xuất huyết tiêu hóa, loét dạ dày (nhiều vết loét), loét tá tràng, và bệnh ống thận (hội chứng Fanconi). Các phản ứng ngoại ý xảy ra ở 0,01% đến 0,1% bệnh nhân bao gồm viêm thần kinh thị giác, viêm thực quản và hồng ban đa dạng. Các phản ứng ngoại ý thường dẫn tới

phải ngưng thuốc hoặc điều chỉnh liều dùng trong các nghiên cứu lâm sàng bao gồm phát ban, rối loạn tiêu hóa, nhiễm khuẩn, tăng creatinin huyết thanh và tăng transaminase huyết thanh.

Nghiên cứu trong quá trình lưu hành thuốc:

Các phản ứng ngoại ý sau được báo cáo trong quá trình sử dụng deferasirox. Do những phản ứng bất lợi được tự nguyện báo cáo bởi nhóm người không rõ cỡ mẫu, ở những bệnh nhân này có thể đang dùng đồng thời nhiều thuốc, nên không phải lúc nào cũng ước tính được tần số một cách tin cậy và đưa ra mối quan hệ nhân quả đối với thuốc điều trị.

Rối loạn da và mô dưới da: Viêm tiểu mạch ở da, mề đay, rụng tóc.

Rối loạn hệ miễn dịch: phản ứng quá mẫn (bao gồm cả sốc phản vệ và phù mạch).

QUÁ LIỀU VÀ XỬ TRÍ KHI QUÁ LIỀU

Các trường hợp quá liều (liều gấp 2 – 3 lần liều được kê trong vài tuần) đã được báo cáo. Trong một trường hợp, quá liều dẫn tới viêm gan mà mất đi sau một thời gian ngưng thuốc. Liều đơn lên tới 80 mg/kg/ngày ở bệnh nhân thiếu máu huyết tán bị quá tải sắt đã bị nôn và tiêu chảy. Ở người tình nguyện khỏe mạnh, có thể dung nạp được liều lên tới 40 mg/kg/ngày. Không có chất giải độc đặc hiệu cho deferasirox. Trong trường hợp quá liều, áp dụng biện pháp gây nôn và rửa dạ dày.

TRÌNH BÀY

Hộp 1 vỉ × 10 viên

HẠN DÙNG

24 tháng kể từ ngày sản xuất

Không sử dụng thuốc quá hạn dùng in trên nhãn hộp

BẢO QUẢN

Bảo quản nơi khô, nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng.

THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO ĐƠN CỦA BÁC SĨ

ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG

NẾU CẦN THÊM THÔNG TIN XIN HỎI Ý KIẾN BÁC SĨ, DƯỢC SĨ

ĐỂ XA TÀM TAY TRẺ EM

Sản xuất tại: **CÔNG TY CP DƯỢC PHẨM TRUNG ƯƠNG 2**

Lô 27 khu công nghiệp Quang Minh, thị trấn Quang Minh, huyện Mê Linh, thành phố Hà Nội.

Chủ sở hữu sản phẩm và công ty đăng ký: **CÔNG TY TNHH RELIV PHARMA**

Số 22H1, Đường số 40, Khu dân cư Tân Quy Đông, Phường Tân Phong, Quận 7, Thành phố Hồ Chí Minh.



TUQ.CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG
Lỗ Minh Hùng

