

Rx - Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

DEFOTHAL TABLETS 360MG



Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Để xa tầm tay trẻ em.

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Thành phần hoạt chất: Deferasirox 360 mg

Thành phần tá dược: Cellulose vi tinh thể, crospovidon, povidon, poloxamer, silica keo khan, magnesi stearat, Opadry blue 00F505015.

Thành phần của Opadry blue 00F505015: HPMC 2910/Hypromellose, macrogol/PEG, FD&C Blue #2 Indigo Carmine Aluminum Lake, titan dioxit, talc.

DẠNG BÀO CHẾ: Viên nén bao phim

Mô tả đặc điểm thuốc: Viên nén bao phim màu xanh dương đậm, hình bầu dục, hai mặt lõm, cạnh vát, được khắc "360" trên một mặt, mặt còn lại trơn.

CHỈ ĐỊNH

Deferasirox được chỉ định để điều trị quá tải sắt mạn tính do truyền máu thường xuyên (≥ 7 mL/kg/tháng hồng cầu lắng) ở những bệnh nhân beta thalassemia thể nặng từ 6 tuổi trở lên. Deferasirox cũng được chỉ định để điều trị quá tải sắt mạn tính do truyền máu khi bị chống chỉ định dùng deferoxamin hoặc không thích hợp điều trị bằng deferoxamin ở các nhóm bệnh nhân sau:

- Ở trẻ em từ 2 đến 5 tuổi bị beta thalassemia thể nặng quá tải sắt do truyền máu thường xuyên (≥ 7 mL/kg/tháng hồng cầu lắng);
- Ở người trưởng thành và trẻ em từ 2 tuổi trở lên bị beta thalassemia thể nặng quá tải sắt do truyền máu không thường xuyên (< 7 mL/kg/tháng hồng cầu lắng);
- Ở người trưởng thành và trẻ em từ 2 tuổi trở lên bị các bệnh thiếu máu khác.

Deferasirox cũng được chỉ định để điều trị tình trạng quá tải sắt mạn tính cần được điều trị bằng chelat khi liệu pháp dùng deferoxamin bị chống chỉ định hoặc không phù hợp ở những bệnh nhân có hội chứng thalassemia không phụ thuộc truyền máu từ 10 tuổi trở lên.

LIỀU DÙNG – CÁCH DÙNG

Defothal có sẵn với hàm lượng 360 mg và có thể không phù hợp với tất cả các liều được khuyến cáo bên dưới, do đó, nên dùng các thuốc có hàm lượng và dạng bào chế phù hợp trong các trường hợp này.

Điều trị bằng deferasirox nên được bắt đầu và duy trì điều trị bởi các bác sỹ có kinh nghiệm trong điều trị quá tải sắt mạn tính.

Liều lượng

Quá tải sắt do truyền máu:

Liều dùng: Khuyến cáo khởi đầu điều trị bằng deferasirox sau khi truyền khoảng 20 đơn vị hồng cầu lắng (PRBC) (khoảng 100 mL/kg) hoặc khi có dấu hiệu quá tải sắt mạn tính qua theo dõi trên lâm sàng (như ferritin huyết thanh >1000 µg/L). Liều dùng (tính bằng mg/kg) phải được tính và làm tròn thành nguyên viên có hàm lượng gần nhất.

Mục tiêu của phương pháp điều trị bằng chelat sắt là để loại bỏ lượng sắt đã được đưa vào cơ thể qua truyền máu, và để làm giảm gánh nặng sắt hiện có khi cần thiết.

Cần thận trọng khi dùng các liệu pháp chelat hóa để giảm thiểu nguy cơ chelat hóa quá mức ở tất cả bệnh nhân.

Do hồ sơ dược động học khác nhau giữa viên nén bao phim deferasirox và viên nén phân tán, liều cần thiết của viên nén bao phim nhỏ hơn so với viên nén phân tán.

Liều khuyến cáo được thể hiện trong bảng dưới đây.

Bảng 1: Liều khuyến cáo cho tình trạng quá tải sắt do truyền máu

	Viên nén bao phim	Truyền		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/kg/tháng hồng cầu lắng (khoảng >4 đơn vị/tháng đối với một người trưởng thành)		
	7 mg/kg/ngày	<7 mL/kg/tháng hồng cầu lắng (khoảng <2 đơn vị/tháng đối với một người trưởng thành)		
Đối với bệnh	1/3 liều			

	Viên nén bao phim	Truyền		Ferritin huyết thanh
nhân đáp ứng tốt với deferoxamin	deferoxamin			
Theo dõi				Hằng tháng
Khoảng mục tiêu				500 - 1000 $\mu\text{g/L}$
Các bước điều chỉnh liều (mỗi 3 -6 tháng)	Tăng liều			$> 2500 \mu\text{g/L}$
	3,5 - 7 mg/kg/ngày Lên đến 28 mg/kg/ngày			
	Giảm liều			
	3,5 - 7 mg/kg/ngày			$\leq 2500 \mu\text{g/L}$
	Đối với bệnh nhân được điều trị với liều >21 mg/kg/ngày			
	Khi đạt được mục tiêu			500 - 1000 $\mu\text{g/L}$
Liều tối đa	28 mg/kg/ngày			
Xem xét tạm ngưng thuốc				$< 500 \mu\text{g/L}$

Liều khởi đầu

Liều uống khởi đầu hàng ngày của viên nén bao phim deferasirox được khuyến cáo là 14 mg/kg cân nặng.

Có thể xem xét dùng liều khởi đầu hàng ngày là 21 mg/kg cho những bệnh nhân cần giảm lượng sắt tăng trong cơ thể hoặc những bệnh nhân nhận trên 14 mL/kg/tháng hồng cầu lắng (khoảng > 4 đơn vị/tháng đối với một người trưởng thành).

Có thể xem xét dùng liều khởi đầu hàng ngày là 7 mg/kg cho những bệnh nhân không cần giảm lượng sắt trong cơ thể và những bệnh nhân nhận ít hơn 7 mL/kg/tháng hồng cầu lắng (khoảng <2 đơn vị/tháng đối với một người trưởng thành). Đáp ứng của bệnh nhân cần phải được theo dõi và cần tăng liều nếu không đạt được hiệu quả.

Đối với những bệnh nhân đáp ứng tốt khi điều trị bằng deferoxamin, có thể xem xét dùng

liều khởi đầu của viên nén bao phim deferasirox bằng 1/3 liều deferoxamin (ví dụ một bệnh nhân đang dùng deferoxamin 40 mg/kg/ngày, 5 ngày mỗi tuần (hoặc tương đương) có thể chuyển sang liều khởi đầu hàng ngày của deferasirox là 14 mg/kg/ngày). Khi việc này dẫn đến liều hàng ngày dưới 14 mg/kg cân nặng, đáp ứng của bệnh nhân phải được theo dõi và tăng liều nếu không đạt được hiệu quả.

Điều chỉnh liều

Khuyến cáo theo dõi nồng độ ferritin huyết thanh mỗi tháng và nếu cần, có thể điều chỉnh liều deferasirox mỗi 3-6 tháng dựa trên sự thay đổi ferritin huyết thanh. Có thể điều chỉnh liều từng bước 3,5 đến 7 mg/kg, tùy theo đáp ứng của từng bệnh nhân và mục tiêu điều trị (điều trị duy trì hoặc làm giảm gánh nặng về sắt). Ở những bệnh nhân dùng liều 21 mg/kg mà không kiểm soát thỏa đáng tình trạng bệnh (ví dụ nồng độ ferritin trong huyết thanh vẫn lớn hơn 2500 µg/L và không thấy có chiều hướng giảm nồng độ theo thời gian) có thể xem xét liều lên đến 28 mg/kg. Nếu khả năng kiểm soát tình trạng ứ sắt rất thấp ở những liều lên đến 21 mg/kg (liều của viên nén bao phim tương đương với 30 mg/kg của viên nén phân tán), tăng liều tiếp tục (đến liều tối đa 28 mg/kg) có thể không đạt được sự kiểm soát thỏa đáng, và nên xem xét các điều trị thay thế. Nếu không đạt được sự kiểm soát thích hợp ở những liều trên 21 mg/kg, không nên duy trì điều trị ở những liều này và nên xem xét các lựa chọn điều trị thay thế bất kỳ lúc nào có thể. Liều trên 28 mg/kg không được khuyến cáo do kinh nghiệm sử dụng những liều trên mức liều này còn hạn chế.

Ở những bệnh nhân được điều trị với liều cao hơn 21 mg/kg, nên cân nhắc giảm liều từng bước từ 3,5 đến 7 mg/kg cho đến khi đạt được sự kiểm soát (ví dụ nồng độ ferritin huyết thanh giữ ở mức ≤ 2500 µg/L và có xu hướng giảm theo thời gian). Ở những bệnh nhân có nồng độ ferritin huyết thanh đạt mục tiêu điều trị (thường khoảng từ 500 đến 1000 µg/L), giảm liều từng bước từ 3,5 đến 7 mg/kg cần được xem xét để duy trì nồng độ ferritin huyết thanh trong khoảng mục tiêu và tối thiểu hóa nguy cơ chelat hóa quá mức. Nếu ferritin huyết thanh giảm kéo dài dưới 500 µg/L, nên xem xét ngừng điều trị.

Hội chứng thalassemia không phụ thuộc truyền máu

Liệu pháp điều trị bằng chelat chỉ nên bắt đầu khi có chứng cứ về việc quá tải sắt (nồng độ sắt trong gan [LIC] ≥ 5 mg Fe/g khối lượng khô [dw] hoặc nồng độ ferritin huyết thanh liên tục >800 µg/L). Nồng độ sắt trong gan là phương pháp đánh giá quá tải sắt được ưa dùng và nên được dùng khi có thể. Cần thận trọng khi điều trị bằng chelat để giảm thiểu nguy cơ quá tải chelat ở tất cả các bệnh nhân.

Do sự khác biệt về dược động học giữa viên nén bao phim và viên nén phân tán deferasirox, liều của viên nén bao phim thấp hơn khi so với liều khuyến cáo của viên nén phân tán.

Liều tương ứng cho cả hai dạng bào chế được thể hiện trong bảng dưới đây.

Bảng 2: Liều khuyến cáo cho hội chứng thalassemia 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 khối lượng khô	Hoặc	>800 µg/L
Theo dõi				Hàng tháng
Các bước điều chỉnh liều (mỗi 3-6 tháng)	Tăng liều 3,5-7 mg/kg/ngày	≥7 mg Fe/g khối lượng khô	Hoặc	>2000 µg/L
	Giảm liều 3,5-7 mg/kg/ngày	<7 mg Fe/g khối lượng khô	Hoặc	≤2000 µg/L
Liều tối đa	14 mg/kg/ngày đối với người trưởng thành			
	7 mg/kg/ngày đối với trẻ em			
	Đối với cả bệnh nhân người lớn và trẻ em	Không đánh giá	Và	≤2000 µg/L
Tạm ngưng điều trị		<3 mg Fe/g khối lượng khô	Hoặc	<300 µg/L
Tái điều trị		Không khuyến cáo		

* Nồng độ sắt trong gan [LIC] là phương pháp đánh giá quá tải sắt được lựa chọn.

Liều khởi đầu

Liều khởi đầu hàng ngày được khuyến cáo của viên nén bao phim deferasirox ở bệnh nhân mắc hội chứng thalassemia không phụ thuộc truyền máu là 7 mg/kg cân nặng.

Hiệu chỉnh liều

Khuyến cáo theo dõi nồng độ ferritin huyết thanh mỗi tháng để đánh giá đáp ứng của bệnh nhân với thuốc và giảm thiểu nguy cơ chelat hóa quá mức. Sau mỗi đợt điều trị 3-6 tháng, cân nhắc tăng liều thêm 3,5-7 mg/kg nếu nồng độ sắt trong gan của bệnh nhân ≥7 mg Fe/g khối lượng khô, hoặc nồng độ ferritin huyết thanh luôn >2000 µg/L mà không có dấu hiệu giảm, và bệnh nhân dung nạp thuốc tốt. Không khuyến cáo dùng liều trên 14 mg/kg vì chưa có kinh nghiệm về việc sử dụng những liều cao hơn ở những bệnh nhân có hội chứng thalassemia không phụ thuộc truyền máu.

Ở những bệnh nhân không đánh giá được nồng độ sắt trong gan và nồng độ ferritin huyết thanh $\leq 2000 \mu\text{g/L}$ thì không nên dùng liều quá 7 mg/kg.

Ở những bệnh nhân mà liều dùng đã được tăng lên $>7 \text{ mg/kg}$, khuyến cáo giảm liều xuống 7 mg/kg hoặc thấp hơn nếu nồng độ sắt trong gan $<7 \text{ mg Fe/g}$ khối lượng khô hoặc nếu nồng độ ferritin huyết thanh $\leq 2000 \mu\text{g/L}$.

Ngưng điều trị:

Khi nồng độ sắt trong cơ thể đạt được mức phù hợp (nồng độ sắt trong gan $<3 \text{ mg Fe/g}$ khối lượng khô hoặc nồng độ ferritin huyết thanh $<300 \mu\text{g/L}$) thì nên dừng điều trị. Chưa có dữ liệu được báo cáo về việc tái điều trị cho những bệnh nhân tái tích lũy sắt sau khi đạt được nồng độ sắt thích hợp trong cơ thể và do đó không khuyến cáo tái điều trị.

Nhóm bệnh nhân đặc biệt

Bệnh nhân cao tuổi (≥ 65 tuổi)

Liều khuyến cáo cho những bệnh nhân cao tuổi là tương tự với liều được đề cập trên. Bệnh nhân cao tuổi có tần suất tác dụng không mong muốn cao hơn người trưởng thành trẻ tuổi (đặc biệt là tiêu chảy) và cần được theo dõi chặt chẽ về các tác dụng không mong muốn có thể cần phải điều chỉnh liều.

Trẻ em

Quá tải sắt do truyền máu: Liều khuyến cáo cho trẻ em từ 2 đến 17 tuổi quá tải sắt do truyền máu là tương tự với người trưởng thành. Khuyến cáo theo dõi nồng độ ferritin huyết thanh mỗi tháng để đánh giá đáp ứng của bệnh nhân và giảm thiểu nguy cơ chelat hóa quá mức. Những thay đổi về cân nặng của trẻ theo thời gian phải được xem xét khi tính liều.

Ở trẻ em quá tải sắt do truyền máu từ 2 đến 5 tuổi, phơi nhiễm với thuốc thấp hơn so với người trưởng thành. Do đó, nhóm tuổi này có thể cần liều cao hơn liều cần thiết ở người trưởng thành. Tuy nhiên, liều khởi đầu nên tương tự với người trưởng thành, sau đó điều chỉnh liều tùy theo từng bệnh nhân.

Hội chứng thalassemia không phụ thuộc truyền máu: Ở những trẻ em có hội chứng thalassemia không phụ thuộc truyền máu, liều không nên vượt quá 7 mg/kg. Ở những bệnh nhân này, cần giám sát chặt chẽ nồng độ sắt trong gan và ferritin huyết thanh là cần thiết để tránh chelat hóa quá mức. Ngoài ra nên đánh giá ferritin huyết thanh hàng tháng, nồng độ sắt trong gan nên được theo dõi mỗi 3 tháng khi ferritin huyết thanh $\leq 800 \mu\text{g/L}$.

Trẻ em mới sinh đến 23 tháng

Tính an toàn và hiệu quả của deferasirox ở trẻ em mới sinh đến 23 tháng tuổi chưa được báo cáo. Không có dữ liệu có sẵn.

Bệnh nhân suy thận

Việc sử dụng deferasirox chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân suy thận và chống chỉ định ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin ước tính $<60 \text{ mL/phút}$.

Bệnh nhân suy gan

Deferasirox không được khuyến cáo ở những bệnh nhân suy gan nặng (Child-Pugh độ C). Ở những bệnh nhân suy gan trung bình (Child-Pugh độ B), liều nên được giảm sau khi tăng lên đến 50% liều khuyến cáo ở những bệnh nhân có chức năng gan bình thường, và deferasirox phải được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân này. Nên theo dõi chức năng gan của tất cả bệnh nhân trước khi điều trị, mỗi 2 tuần trong tháng điều trị đầu tiên và mỗi tháng sau đó.

Cách dùng

Sử dụng đường uống.

Nên nuốt nguyên viên cùng với nước. Đối với những bệnh nhân không thể nuốt nguyên viên, có thể nghiền và rắc toàn bộ liều thuốc trên thức ăn mềm như sữa chua hoặc nước sốt táo (mứt sệt). Nên dùng toàn bộ liều thuốc ngay lập tức, không được giữ phần thuốc thừa cho lần sau.

Nên uống viên nén bao phim deferasirox 1 lần/ngày, tốt nhất là dùng vào cùng một thời điểm mỗi ngày, và có thể uống lúc đói hoặc với một bữa ăn nhẹ.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

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

Kết hợp với thuốc tạo chelat sắt khác do tính an toàn của các kết hợp này chưa được thiết lập.

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 có creatinin huyết thanh ban đầu trong phạm vi bình thường phù hợp với lứa tuổi.

Tăng creatinin huyết thanh >33% trong ≥ 2 lần liên tiếp, đôi khi vượt quá giới hạn trên của mức bình thường, được báo cáo ở khoảng 36% bệnh nhân và phụ thuộc vào liều. Khoảng 2/3 số bệnh nhân tăng creatinin huyết thanh trở lại dưới mức 33% mà không cần điều chỉnh liều. Trong 1/3 số bệnh nhân còn lại, sự tăng creatinin huyết thanh không phải lúc nào cũng đáp ứng với việc giảm liều hoặc ngưng sử dụng. Trong một số trường hợp, sự ổn định của các giá trị creatinin huyết thanh đã được quan sát thấy sau khi giảm liều. Các trường hợp suy thận cấp đã được báo cáo sau khi deferasirox được đưa ra thị trường. Trong một số trường hợp hậu mại, suy giảm chức năng thận đã dẫn đến suy thận đòi hỏi phải lọc máu tạm thời hoặc vĩnh viễn.

Nguyên nhân của sự gia tăng creatinin huyết thanh chưa được báo cáo. Cần đặc biệt chú ý đến việc theo dõi creatinin huyết thanh ở những bệnh nhân đang sử dụng các thuốc làm giảm chức năng thận và ở những bệnh nhân đang dùng liều cao deferasirox và/hoặc tỷ lệ truyền máu thấp (<7 mL/kg/tháng hồng cầu lắng hoặc <2 đơn vị/tháng cho một người trưởng thành). Mặc dù, không có sự gia tăng các tác dụng không mong muốn trên thận được báo cáo khi tăng liều viên nén phân tán deferasirox đến liều cao hơn 30 mg/kg, không thể loại trừ nguy cơ tăng các tác dụng không mong muốn ở thận với liều viên nén bao phim deferasirox trên 21 mg/kg.

Khuyến cáo nên đánh giá creatinin huyết thanh 2 lần trước khi bắt đầu điều trị. **Nên theo dõi creatinin huyết thanh, độ thanh thải creatinin** (được ước tính bằng công thức Cockcroft-Gault hoặc MDRD ở người trưởng thành và bằng công thức Schwartz ở trẻ em) **và/hoặc nồng độ cystatin C huyết tương trước khi điều trị, hàng tuần trong tháng đầu tiên sau khi bắt đầu hoặc điều chỉnh liệu pháp điều trị với deferasirox (bao gồm cả chuyển đổi dạng bào chế), và hàng tháng sau đó.** Bệnh nhân có các bệnh thận từ trước và bệnh nhân đang sử dụng các thuốc làm giảm chức năng thận có thể có nhiều nguy cơ biến chứng. Nên thận trọng duy trì đủ nước ở những bệnh nhân mắc bệnh tiêu chảy hoặc nôn mửa.

Đã có báo cáo hậu mại 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 mất cân bằng acid-base. Sự cân bằng acid-base cần được giám sát theo chỉ định lâm sàng ở những nhóm dân số này. Việc dùng điều trị bằng deferasirox nên được xem xét ở những bệnh nhân bị nhiễm toan chuyển hóa.

Các trường hợp mắc thể nặng của bệnh lý ống thận (như hội chứng Fanconi) và suy thận có liên quan đến thay đổi ý thức ở bệnh lý não kèm tăng amoniac máu đã được báo cáo hậu mại ở những bệnh nhân được điều trị bằng deferasirox, chủ yếu là trẻ em. Khuyến cáo xem xét bệnh lý não có tăng amoniac máu và đo nồng độ amoniac ở những bệnh nhân có những thay đổi về tâm thần không giải thích được khi đang dùng deferasirox.

Bảng 3: Điều chỉnh liều và dùng điều trị để theo dõi thận

	Creatinin huyết thanh		Độ thanh thải creatinin
Trước khi bắt đầu điều trị	Hai lần (2x)	và	Một lần (1x)
Chống chỉ định			<60 mL/phút
Theo dõi			

	Creatinin huyết thanh		Độ thanh thải creatinin
- Thang đầu tiên sau khi bắt đầu điều trị hoặc điều chỉnh liều (bao gồm cả đổi dạng bào chế)	Hàng tuần	và	Hàng tuần
- Sau đó	Hàng tháng	và	Hàng tháng
Giảm liều hàng ngày đến liều 7 mg/kg/ngày (dạng viên nén bao phim), nếu các thông số thận sau được ghi nhận trong 2 lần liên tục và không có các nguyên nhân khác			
Bệnh nhân trưởng thành	>33% trên mức trung bình trước khi điều trị	và	Giảm <LLN* (<90 mL/phút)
Bệnh nhân trẻ em	>ULN thích hợp theo độ tuổi**	và/hoặc	Giảm <LLN* (<90 mL/phút)
Sau khi giảm liều, ngưng điều trị, nếu			
Bệnh nhân trưởng thành và trẻ em	Duy trì >33% trên mức trung bình trước khi 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 tình trạng lâm sàng của mỗi cá nhân.

Giảm liều hoặc ngưng điều trị có thể được xem xét nếu các bất thường về nồng độ của các chỉ dấu của chức năng ống thận và/hoặc theo chỉ định lâm sàng:

- + Protein niệu (nên thực hiện xét nghiệm trước khi điều trị và hàng tháng sau đó)
- + Glucose niệu ở những bệnh nhân không đái tháo đường và nồng độ kali huyết thanh, phosphat, magesi hoặc urat, phosphat niệu, aminoacid niệu thấp (theo dõi khi cần).

Bệnh lý ống thận đã được báo cáo chủ yếu ở trẻ em và thanh thiếu niên bị beta thalassemia được điều trị với deferasirox.

Bệnh nhân nên tham khảo bác sĩ chuyên khoa thận, và có thể xem xét làm xét nghiệm chuyên sâu hơn (như sinh thiết thận) nếu các tình trạng sau xảy ra dù đã giảm và ngưng liều:

- + Nồng độ creatinin huyết thanh vẫn tăng đáng kể và,
- + Các bất thường kéo dài của các chỉ dấu khác của chức năng thận (như protein niệu, hội chứng Fanconi).

Chức năng gan

Các chỉ số xét nghiệm chức năng gan tăng ở những bệnh nhân điều trị với deferasirox. Đã

có các báo cáo hậu mại về trường hợp suy gan, đôi khi tử vong khi điều trị với deferasirox. Các thể nặng có liên quan đến thay đổi ý thức trong bệnh lý não có tăng amoniac máu có thể xuất hiện ở những bệnh nhân được điều trị bằng deferasirox, đặc biệt là trẻ em. Khuyến cáo xem xét bệnh lý não có tăng amoniac máu và đo nồng độ amoniac ở những bệnh nhân có những thay đổi về tâm thần không giải thích được khi đang dùng deferasirox. Cần duy trì đủ nước ở bệnh nhân có các biến cố làm giảm thể tích (như tiêu chảy hoặc nôn), đặc biệt là trẻ em với bệnh cấp tính. Hầu hết các trường hợp suy gan kèm theo mắc bệnh đồng thời nặng bao gồm các tình trạng gan mạn tính từ trước (bao gồm xơ gan và viêm gan C) và suy đa cơ quan. Không thể loại trừ vai trò của deferasirox như yếu tố góp phần hoặc làm nặng thêm.

Khuyến cáo kiểm tra transaminase huyết thanh, bilirubin và phosphatase kiềm trước khi bắt đầu điều trị, mỗi 2 tuần trong tháng đầu tiên và hàng tháng sau đó. Nếu có sự gia tăng kéo dài và tiến triển nồng độ transaminase huyết thanh mà không có các nguyên nhân khác, nên ngừng sử dụng deferasirox. Một khi các nguyên nhân của các xét nghiệm chức năng gan bất thường đã được làm rõ hoặc sau khi trở về mức bình thường, có thể xem xét việc khởi đầu điều trị lại một cách thận trọng với liều thấp hơn và sau đó tăng liều dần.

Không nên dùng deferasirox ở những bệnh nhân bị suy gan nặng (Child-Pugh độ C).

Bảng 4: Tóm tắt các khuyến cáo theo dõi an toàn

Xét nghiệm	Tần suất
Creatinin huyết thanh	Hai lần trước khi điều trị. Hàng tuần trong tháng điều trị đầu tiên hoặc sau khi điều chỉnh liều (bao gồm cả thay đổi 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 điều trị đầu tiên hoặc sau khi điều chỉnh liều (bao gồm cả thay đổi dạng bào chế). Hàng tháng sau đó.
Protein niệu	Trước khi điều trị Hàng tháng sau đó.
Các dấu hiệu khác về chức năng ống thận (như glucose niệu ở những bệnh nhân không đái tháo đường và nồng độ kali huyết thanh thấp, phosphat, maginesi hoặc urat, phosphat niệu, aminoacid niệu).	Khi cần.
Transaminase huyết thanh, bilirubin,	Trước khi điều trị

Xét nghiệm	Tần suất
phosphatase kiềm	Mỗi 2 tuần trong tháng điều trị đầu tiên. Hàng tháng sau đó.
Xét nghiệm thính lực và thị lực	Trước khi điều trị Hàng năm sau đó.
Cân nặng, chiều cao và phát triển giới tính	Trước khi điều trị Hàng năm ở trẻ em.

Ở những bệnh nhân có tuổi thọ dự kiến ngắn (ví dụ như hội chứng loạn sản tuỷ nguy cơ cao), đặc biệt là khi mắc đồng thời nhiều bệnh có thể làm tăng nguy cơ xảy ra các tác dụng không mong muốn, lợi ích của deferasirox có thể bị hạn chế và có thể thấp hơn nguy cơ. Do đó, điều trị bằng deferasirox không được khuyến cáo ở những bệnh nhân này.

Cần thận trọng khi dùng cho bệnh nhân cao tuổi do tần suất tác dụng không mong muốn cao hơn (đặc biệt là tiêu chảy).

Dữ liệu ở trẻ em bị thalassemia không phụ thuộc vào truyền máu rất hạn chế. Do đó, điều trị bằng deferasirox cần được theo dõi chặt chẽ để phát hiện các tác dụng không mong muốn và theo dõi việc quá tải sắt ở trẻ em. Ngoài ra, trước khi điều trị cho trẻ em bị quá tải sắt nặng do bệnh thalassemia không phụ thuộc truyền máu với deferasirox, bác sỹ nên lưu ý rằng hiện vẫn chưa rõ hậu quả của việc phơi nhiễm lâu dài với thuốc ở những bệnh nhân này.

Các rối loạn tiêu hóa

Loét và xuất huyết đường tiêu hoá trên đã được báo cáo ở nhiều bệnh nhân, bao gồm cả trẻ em và thanh thiếu niên dùng deferasirox. Loét nhiều nơi đã được báo cáo ở một số bệnh nhân. Đã có báo cáo về việc các vết loét biến chứng đến thủng đường tiêu hóa. Cũng có các báo cáo về xuất huyết tiêu hoá dẫn đến tử vong, đặc biệt ở bệnh nhân cao tuổi bị các bệnh về máu ác tính và/hoặc số lượng tiểu cầu thấp. Bác sỹ và bệnh nhân nên lưu ý các dấu hiệu và triệu chứng của loét và xuất huyết đường tiêu hóa trong khi điều trị bằng deferasirox. Trong trường hợp loét hoặc xuất huyết đường tiêu hóa, nên ngừng deferasirox và đánh giá và điều trị bổ sung. Nên thận trọng ở những bệnh nhân đang sử dụng deferasirox kết hợp với các thuốc đã biết có khả năng gây loét, như các NSAID, các corticosteroid, hoặc các biphosphonat đường uống, ở những bệnh nhân điều trị với thuốc kháng đông và ở những bệnh nhân có số lượng tiểu cầu dưới $50.000/\text{mm}^3$ ($50 \times 10^9/\text{L}$).

Các rối loạn về da

Phát ban da có thể xuất hiện trong khi điều trị bằng deferasirox. Phát ban tự khỏi trong hầu hết các trường hợp. Khi cần thiết phải ngừng điều trị, có thể tái điều trị sau khi đã chữa khỏi phát ban với liều thấp hơn và sau đó tăng liều dần. Trong những trường hợp nghiêm

trọng, việc tái sử dụng lại có thể kết hợp với steroid đường uống trong một thời gian ngắn. Đã có các báo cáo về các phản ứng ngoại ý nghiêm trọng ở da (SCARs) bao gồm hội chứng Stevens-Johnson (SJS), hoại tử thượng bì nhiễm độc (TEN), phát ban do thuốc với tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS) có thể đe dọa tính mạng hoặc gây tử vong. Nếu nghi ngờ có bất kỳ phản ứng ngoại ý nghiêm trọng ở da, nên ngừng deferasirox ngay lập tức và không sử dụng lại deferasirox. Ở thời điểm kê đơn, bệnh nhân nên được hướng dẫn về các dấu hiệu và triệu chứng của các phản ứng ngoại ý nghiêm trọng ở da và được theo dõi chặt chẽ.

Các phản ứng quá mẫn

Các trường hợp phản ứng quá mẫn nghiêm trọng (như phản ứng phản vệ, phù mạch) đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng deferasirox, khởi phát phản ứng xảy ra ngay trong tháng đầu điều trị ở phần lớn các trường hợp. Nếu các phản ứng này xảy ra, phải ngừng dùng deferasirox và phải tiến hành các can thiệp y khoa thích hợp. Không được tái sử dụng deferasirox ở những bệnh nhân đã bị phản ứng quá mẫn khi dùng deferasirox trước đây do nguy cơ sốc phản vệ.

Thị giác và thính giác

Rối loạn thính giác (giảm khả năng nghe) và rối loạn ở mắt (đục thủy tinh thể) đã được báo cáo. Khuyến cáo thực hiện các xét nghiệm về thính giác và về mắt (bao gồm soi đáy mắt) trước khi khởi đầu điều trị và đều đặn sau đó (mỗi 12 tháng). Nếu có các rối loạn trong khi điều trị, có thể cân nhắc giảm liều hoặc ngừng dùng thuốc.

Rối loạn máu

Đã có các báo cáo hậu mại về giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, giảm ba dòng tế bào máu (hoặc giảm tế bào máu trầm trọng) và thiếu máu nặng hơn ở những bệnh nhân được điều trị bằng deferasirox. Hầu hết các bệnh nhân này đã có các rối loạn huyết học trước đó thường có liên quan đến suy tủy. Tuy nhiên, không thể loại trừ sự góp phần và làm nghiêm trọng hơn của deferasirox. Nên xem xét ngừng điều trị ở những bệnh nhân bị giảm tế bào máu không giải thích được.

Những khuyến cáo khác

Khuyến cáo theo dõi ferritin huyết thanh hàng tháng để đánh giá phản ứng của bệnh nhân với liệu pháp điều trị và tránh chelat hóa quá mức. Khuyến cáo giảm liều hoặc theo dõi chặt chẽ hơn chức năng gan và thận, nồng độ ferritin huyết thanh trong thời kỳ điều trị với liều cao và khi nồng độ ferritin trong huyết thanh gần với với khoảng mục tiêu. Nếu ferritin huyết thanh liên tục giảm xuống dưới 500 µg/L (ở bệnh nhân quá tải sắt do truyền máu) hoặc dưới 300 µg/L (ở bệnh nhân mắc hội chứng thalassemia không phụ thuộc truyền máu), nên xem xét ngừng việc điều trị.

Các kết quả của các xét nghiệm creatinin huyết thanh, ferritin huyết thanh và transaminase

huyết thanh nên được ghi nhận và đánh giá thường xuyên.

Trong hai nghiên cứu lâm sàng, sự tăng trưởng và phát triển giới tính trẻ em được điều trị bằng deferasirox trong 5 năm không bị ảnh hưởng. Tuy nhiên, như là một biện pháp phòng ngừa chung cho trẻ em bị quá tải sắt do truyền máu, cân nặng, chiều cao và sự phát triển giới tính nên được theo dõi trước khi điều trị và định kỳ (mỗi 12 tháng).

Rối loạn chức năng tim là một biến chứng đã biết của quá tải sắt trầm trọng. Nên theo dõi chức năng tim ở những bệnh nhân bị quá tải sắt trong quá khi điều trị dài hạn với deferasirox.

Tá dược

Thuốc này chứa dưới 1 mmol natri (23 mg) cho mỗi viên nén bao phim. Do đó, có thể xem là “không chứa natri”.

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

Phụ nữ mang thai

Không có các dữ liệu lâm sàng về sự tiếp xúc trong thai kỳ được báo cáo với deferasirox. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy một số độc tính về sinh sản ở các liều độc trên động vật mẹ. Chưa rõ nguy cơ có thể xảy ra ở người.

Deferasirox được khuyến cáo không nên sử dụng trong thai kỳ trừ khi thật sự cần thiết.

Deferasirox có thể làm giảm hiệu quả của thuốc tránh thai hormon. Phụ nữ có khả năng mang thai được khuyến cáo sử dụng thêm hoặc sử dụng các phương pháp tránh thai thay thế không phải hormon khi sử dụng deferasirox.

Cho con bú

Trong các nghiên cứu ở động vật, deferasirox được báo cáo đào thải nhanh và mạnh vào sữa mẹ. Không có ảnh hưởng lên con non được ghi nhận. Chưa biết deferasirox có được tiết vào sữa người hay không. Không khuyến cáo sử dụng deferasirox khi cho con bú.

Khả năng sinh sản

Không có dữ liệu về khả năng sinh sản được báo cáo ở người. Ở động vật, không có tác dụng không mong muốn lên khả năng sinh sản ở con đực và con cái được báo cáo.

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

Deferasirox ảnh hưởng nhẹ lên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Bệnh nhân gặp các phản ứng ngoại ý ít gặp như chóng mặt nên thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Tương tác

Độ an toàn của deferasirox khi kết hợp với các thuốc tạo chelat sắt khác chưa được báo cáo. Do đó, không được phối hợp với các thuốc tạo chelat sắt khác.

Tương tác với thức ăn

C_{max} của viên nén bao phim deferasirox được báo cáo là tăng (khoảng 29%) khi sử dụng cùng với bữa ăn giàu chất béo. Có thể uống viên nén bao phim deferasirox khi đói hoặc với một bữa ăn nhẹ, nên sử dụng vào cùng một thời điểm trong ngày.

Các thuốc có thể làm giảm sự tiếp xúc toàn thân của deferasirox

Sự chuyển hoá deferasirox phụ thuộc vào enzym UGT. Sử dụng đồng thời deferasirox (liều đơn 30 mg/kg dạng viên nén phân tán) và thuốc cảm ứng mạnh UGT, rifampicin, (liều lặp lại 600 mg/ngày) được báo cáo làm giảm sự tiếp xúc của deferasirox khoảng 44% (khoảng tin cậy 90%: 37% - 51%) ở những tình nguyện viên khoẻ mạnh. Do đó, sử dụng đồng thời deferasirox với các thuốc cảm ứng mạnh UGT (như rifampicin, carbamazepin, phenytoin, phenobarbital, ritonavir) có thể làm giảm hiệu quả của deferasirox. Nên theo dõi ferritin huyết thanh của bệnh nhân trong khi và sau khi kết hợp, và điều chỉnh liều của deferasirox nếu cần thiết.

Cholestyramin làm giảm đáng kể sự tiếp xúc của deferasirox trong một nghiên cứu cơ chế tác dụng để xác định mức độ của chu trình gan ruột.

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

Việc sử dụng đồng thời deferasirox và midazolam (một chất nền của CYP3A4) làm giảm phơi nhiễm với midazolam 17% (khoảng tin cậy 90%: 8% - 26%) ở các tình nguyện viên khoẻ mạnh. Trên lâm sàng, ảnh hưởng này có thể rõ ràng hơn. Do đó, nên thận trọng khi kết hợp deferasirox với các chất được chuyển hoá qua CYP3A4 (như ciclosporin, simvastatin, thuốc tránh thai nhóm hormon, bepridil, ergotamin) do có thể làm giảm hiệu quả của thuốc.

Tương tác với repaglinid và các chất khác được chuyển hóa qua CYP2C8

Việc sử dụng đồng thời deferasirox như một chất ức chế CYP2C8 trung bình (30 mg/kg mỗi ngày dạng viên nén phân tán), với repaglinid, một cơ chất của CYP2C8, được sử dụng với liều đơn 0,5 mg, AUC và C_{max} của repaglinid tăng tương ứng khoảng 2,3 lần (khoảng tin cậy 90%, [2,03 - 2,63]) và 1,6 lần (khoảng tin cậy 90% [1,42 - 1,84]) ở các tình nguyện viên khoẻ mạnh. Do sự tương tác chưa được thiết lập với liều repaglinid cao hơn 0,5 mg, nên tránh sử dụng đồng thời deferasirox với repaglinid. Nếu cần phải sử dụng đồng thời, nên theo dõi trên lâm sàng và đường huyết cẩn thận. Không thể loại trừ sự tương tác giữa deferasirox với các cơ chất của CYP2C8 khác như paclitaxel.

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

Việc sử dụng đồng thời deferasirox, một chất ức chế CYP1A2, (liều lặp lại 30 mg/kg/ngày dạng viên nén phân tán) và cơ chất của CYP1A2 theophyllin (liều đơn 120 mg) đã được báo cáo làm tăng AUC của theophyllin khoảng 84% (khoảng tin cậy CI: 73% đến 95%) ở các tình nguyện viên khoẻ mạnh. Liều đơn không ảnh hưởng đến C_{max} , nhưng làm tăng

C_{max} của theophyllin khi sử dụng lâu dài. Do đó, không khuyến cáo sử dụng đồng thời deferasirox với theophyllin.

Nếu deferasirox và theophyllin được sử dụng đồng thời, nên xem xét theo dõi nồng độ theophyllin và giảm liều theophyllin. Không thể loại trừ sự tương tác giữa deferasirox với các cơ chất của CYP1A2 khác. Các chất được chuyển hoá chủ yếu bởi CYP1A2 và có khoảng trị liệu hẹp (như clozapin, tizanidin), khuyến cáo giống với theophyllin.

Các thông tin khác

Việc sử dụng đồng thời deferasirox và các chế phẩm kháng acid có chứa nhôm vẫn chưa được nghiên cứu chính thức. Mặc dù, deferasirox có ái lực đối với nhôm thấp hơn so với sắt, không khuyến cáo sử dụng deferasirox với các chế phẩm kháng acid có chứa nhôm.

Việc sử dụng đồng thời deferasirox với các chất có khả năng gây loét như các NSAID (bao gồm acid acetylsalicylic ở liều cao), các corticosteroid hoặc các bisphosphonat đường uống có thể làm tăng nguy cơ độc tính trên đường tiêu hóa. Việc sử dụng đồng thời deferasirox với các chất chống đông cũng có thể làm tăng nguy cơ xuất huyết tiêu hóa. Cần phải theo dõi lâm sàng chặt chẽ khi phối hợp deferasirox với các chất này.

Việc sử dụng đồng thời deferasirox với busulfan làm tăng phơi nhiễm với busulfan (AUC), nhưng vẫn chưa rõ cơ chế của tương tác này. Nếu có thể, nên thực hiện đánh giá dược động học (AUC, độ thanh thải) của busulfan ở liều thử nghiệm để điều chỉnh liều phù hợp.

Tương kỵ

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 về hồ sơ an toàn

Các phản ứng thường gặp nhất được báo cáo trong quá trình điều trị mạn tính với viên nén phân tán deferasirox ở người trưởng thành và trẻ em bao gồm rối loạn đường tiêu hóa (chủ yếu là buồn nôn, nôn, tiêu chảy hoặc đau bụng) và phát ban da. Tiêu chảy được báo cáo thường xuyên hơn ở trẻ em từ 2 đến 5 tuổi và ở người cao tuổi. Những phản ứng này phụ thuộc vào liều, chủ yếu là nhẹ đến trung bình, thông thường thoáng qua và hầu hết là tự khỏi ngay cả khi đang tiếp tục điều trị.

Sự tăng liều phụ thuộc creatinin huyết thanh được báo cáo xuất hiện ở khoảng 36% bệnh nhân, mặc dù hầu hết vẫn nằm trong phạm vi bình thường. Giảm độ thanh thải creatinin trung bình đã được báo cáo ở cả trẻ em và người trưởng thành bị beta-thalassemia và quá tải sắt trong năm điều trị đầu tiên. Đã có báo cáo về sự tăng các transaminase gan. Khuyến cáo định kỳ theo dõi sự các thông số gan và thận. Rối loạn thính giác (giảm thính giác) và

rối loạn ở mắt (đục thủy tinh thể) là ít gặp, và khuyến cáo thực hiện đánh giá thính giác và thị giác hàng năm.

Các phản ứng ngoại ý trên da nghiêm trọng (SCARs), bao gồm hội chứng Stevens-Johnson (SJS), hoại tử thượng bì nhiễm độc (TEN) và phát ban do thuốc với tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS) đã được báo cáo khi sử dụng deferasirox.

Bảng liệt kê các tác dụng không mong muốn

Các tác dụng không mong muốn được xếp dưới đây sử dụng quy ước sau: rất thường gặp ($\geq 1/10$); thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$); ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$); hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$); rất hiếm gặp ($< 1/10.000$); chưa rõ tần suất (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn). Trong mỗi nhóm xếp theo tần suất, các tác dụng không mong muốn được trình bày theo thứ tự giảm dần của mức độ nghiêm trọng.

Bảng 5

Rối loạn máu và hệ bạch huyết	
Chưa rõ tần suất	Giảm ba dòng tế bào máu ¹ , giảm tiểu cầu ¹ , thiếu máu trầm trọng ¹ , giảm bạch cầu trung tính ¹
Rối loạn hệ miễn dịch	
Chưa rõ tần suất	Phản ứng quá mẫn (bao gồm phản ứng phản vệ và phù mạch) ¹
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	
Chưa rõ tần suất	Nhiễm toan chuyển hóa ¹
Rối loạn tâm thần	
Ít gặp	Lo lắng, rối loạn giấc ngủ
Rối loạn hệ thần kinh	
Thường gặp	Nhức đầu
Ít gặp	Chóng mặt
Rối loạn mắt	
Ít gặp	Đục thủy tinh thể, bệnh lý hoàng điểm
Hiếm gặp	Viêm dây thần kinh thị giác
Rối loạn tai và mê đạo	
Ít gặp	Điếc
Rối loạn hô hấp, lồng 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 đường tiêu hóa, loét dạ dày (bao gồm nhiều vết loét),

	loét tá tràng, viêm dạ dày
Hiếm gặp	Viêm thực quản
Chưa rõ tần suất	Thủng đường tiêu hoá ¹ , viêm tụy cấp ¹
Rối loạn gan mật	
Thường gặp	Tăng các transaminase
Ít gặp	Viêm gan, bệnh sỏi mật
Chưa rõ tần suất	Suy gan ^{1,2}
Rối loạn da và mô dưới da	
Thường gặp	Phát ban, ngứa
Ít gặp	Rối loạn sắc tố
Hiếm gặp	Phát ban do thuốc với tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS)
Chưa rõ tần suất	Hội chứng Stevens-Johnson ¹ , viêm mạch máu do quá mẫn ¹ , mày đay ¹ , hồng ban đa dạng ¹ , rụng tóc ¹ , hoại tử thượng 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
Chưa rõ tần suất	Suy thận cấp ^{1,2} , viêm thận ống kẽ thận ¹ , sỏi thận ¹ , hoại tử ống thận ¹
Rối loạn toàn thân và tại chỗ	
Ít gặp	Sốt, phù nề, mệt mỏi

¹Các phản ứng ngoại ý được báo cáo hậu mại từ các báo cáo tự nguyện, do đó, không phải luôn có thể thiết lập được tần suất đáng tin cậy hoặc mối quan hệ nhân quả với việc tiếp xúc với thuốc.

² Các thể nghiêm trọng có liên quan đến thay đổi ý thức ở bệnh lý não có tăng amoniac máu.

Mô tả một số tác dụng không mong muốn chọn lọc

Sỏi mật và rối loạn mật có liên quan được báo cáo trong khoảng 2% bệnh nhân. Tăng các transaminase gan đã được báo cáo là một tác dụng không mong muốn ở 2% bệnh nhân. Tăng các transaminase lớn hơn 10 lần so với giới hạn trên của mức bình thường, có thể là do viêm gan, là ít gặp (0,3%). Dựa trên kinh nghiệm hậu mại, suy gan, đôi khi gây tử vong đã được báo cáo với deferasirox. Đã có một số báo cáo hậu mại về nhiễm toan chuyển hóa. Đa số những bệnh nhân này bị suy thận, bệnh lý ống thận (hội chứng Fanconi) hoặc tiêu chảy, hoặc trong các tình trạng có biến chứng đã biết là mất cân bằng acid-base. Các trường

hợp viêm tụy cấp nghiêm trọng đã được ghi nhận mà không có bệnh lý tiềm ẩn về mật. Cũng như các điều trị chelat sắt khác, mất thính lực ở tần suất cao và đục giác mạc (đục thủy tinh thể sớm) đã được báo cáo ít gặp ở những bệnh nhân được điều trị với deferasirox.

Sự thanh thải creatinin ở bệnh nhân quá tải sắt do truyền máu

Độ thanh thải creatinin trung bình giảm 13,2% ở người trưởng thành (khoảng tin cậy 95%: -14,4% đến -12,1%, n = 935) và 9,9% (khoảng tin cậy 95%: -11,1% đến -8,6%, n = 1.142) ở trẻ em được báo cáo trong năm đầu tiên điều trị bằng deferasirox dạng viên nén phân tán ở người trưởng thành và trẻ em bị beta thalassemia quá tải sắt do truyền máu. Không có sự giảm thêm về độ thanh thải creatinin trung bình nào được báo cáo trong thời gian 5 năm tiếp theo.

Bệnh nhân có hội chứng thalassemia không phụ thuộc truyền máu

Ở những bệnh nhân bị thalassemia không phụ thuộc truyền máu và tình trạng quá tải sắt (viên nén phân tán deferasirox liều 10 mg/kg/ngày), tiêu chảy (9,1%), phát ban (9,1%), và buồn nôn (7,3%) là các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất liên quan đến việc dùng thuốc. Giá trị creatinin huyết thanh và độ thanh thải creatinin huyết thanh bất thường được báo cáo lần lượt ở 5,5% và 1,8% bệnh nhân. Tăng các transaminase gan lớn hơn 2 lần so với bình thường và 5 lần so với giới hạn trên của mức bình thường được báo cáo ở 1,8% bệnh nhân.

Trẻ em

Sự tăng trưởng và phát triển giới tính của trẻ em được điều trị bằng deferasirox trong 5 năm đã được báo cáo là không bị ảnh hưởng.

Tiêu chảy được báo cáo xảy ra nhiều hơn ở trẻ em từ 2 đến 5 tuổi so với những bệnh nhân lớn tuổi hơn.

Bệnh lý ống thận đã được báo cáo xảy ra chủ yếu ở trẻ em và thanh thiếu niên mắc bệnh beta thalassemia được điều trị bằng deferasirox. Trong các báo cáo sau khi lưu hành, tỷ lệ các trường hợp nhiễm toan chuyển hóa cao ở trẻ em bị hội chứng Fanconi.

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

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Dấu hiệu sớm của quá liều cấp tính là tác dụng trên hệ 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 enzym gan và creatinin và hồi phục sau khi ngừng thuốc. Vô tình dùng một liều đơn 90 mg/kg đã được báo cáo là gây ra hội chứng Fanconi và bệnh nhân hồi phục sau khi được điều trị.

Hiện chưa có thuốc giải độc đặc hiệu cho deferasirox. Chỉ định các quy trình xử trí chuẩn cho quá liều cũng như điều trị triệu chứng.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Tác nhân tạo phức chelat sắt.

Mã ATC: V03AC03

Cơ chế tác dụng

Deferasirox là một thuốc tạo phức chelat có hoạt tính dùng đường uống có tính chọn lọc cao đối với sắt (III). Deferasirox là một phối tử với ba nhánh gắn vào sắt với ái lực cao theo tỷ lệ 2:1. Deferasirox làm tăng sự đào thải sắt, chủ yếu qua phân. Deferasirox có ái lực thấp đối với kẽm và đồng, không làm giảm liên tục nồng độ của những kim loại này trong huyết thanh.

Tác dụng dược lực học

Liều hàng ngày 10, 20 và 40 mg/kg deferasirox (dạng viên nén phân tán) ở những bệnh nhân người lớn bị thalassemia quá tải sắt dẫn đến sự đào thải trung bình tương ứng 0,119; 0,329 và 0,445 mg Fe/kg cân nặng/ngày.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Viên nén bao phim deferasirox có sinh khả dụng cao hơn khi so sánh với deferasirox dạng viên nén phân tán. Sau khi điều chỉnh hàm lượng, công thức viên nén bao phim (hàm lượng 360 mg) tương đương với viên nén phân tán deferasirox (hàm lượng 500 mg) về diện tích dưới đường cong nồng độ theo thời gian (AUC) trung bình khi ở trạng thái đối. C_{max} tăng khoảng 30% (khoảng tin cậy 90%: 20,3% - 40,0%), tuy nhiên, một phân tích phơi nhiễm trên lâm sàng/đáp ứng cho thấy không có bằng chứng về ảnh hưởng trên lâm sàng của sự gia tăng này.

Hấp thu

Deferasirox (dạng viên nén phân tán) được hấp thu sau khi uống với thời gian đạt nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương (t_{max}) khoảng 1,5 đến 4 giờ. Sinh khả dụng tuyệt đối (AUC) của deferasirox được báo cáo khoảng 70% so với liều tiêm tĩnh mạch. Sinh khả dụng tuyệt đối (AUC) của viên nén bao phim deferasirox chưa được xác định. Sinh khả dụng của viên nén bao phim deferasirox cao hơn 36% so với viên nén phân tán.

Một nghiên cứu về ảnh hưởng của thức ăn với việc sử dụng viên nén bao phim deferasirox ở người tình nguyện khỏe mạnh ở trạng thái đối với bữa ăn ít chất béo (hàm lượng chất béo < 10% lượng calori) hoặc bữa ăn giàu chất béo (hàm lượng chất béo > 50% lượng calori) cho thấy AUC và C_{max} giảm nhẹ sau một bữa ăn ít chất béo (tương ứng khoảng 11% và 16%). Sau một bữa ăn giàu chất béo, AUC và C_{max} tăng (tương ứng khoảng 18% và

29%). Tăng C_{max} do thay đổi công thức và do ảnh hưởng của bữa ăn giàu chất béo có thể có tác dụng hiệp đồng. Do đó, khuyến cáo sử dụng viên nén bao phim khi bụng rỗng hoặc với một bữa ăn nhẹ.

Phân bố

Deferasirox liên kết mạnh với protein huyết tương (99%), hầu như là albumin huyết thanh, và có thể tích phân bố nhỏ khoảng 14L ở người trưởng thành.

Chuyển hoá

Glucuronid hóa là con đường chuyển hóa chính của deferasirox, sau đó được đào thải qua mật. Sự khử liên hợp các glucuronid ở ruột và tái hấp thu sau đó (chu trình gan-ruột) có thể xảy ra. Dùng cholestyramin sau một liều đơn deferasirox dẫn đến giảm 45% sự tiếp xúc với deferasirox ở những tình nguyện viên khoẻ mạnh.

Deferasirox chủ yếu được glucuronid hóa bởi UGT1A1 và một phần nhỏ bởi UGT1A3. Sự chuyển hóa deferasirox qua sự dị hóa CYP450 (oxy hóa) dường như rất ít ở người (khoảng 8%). Chưa thấy sự ức chế chuyển hóa deferasirox do hydroxyurea *in vitro*.

Thải trừ

Deferasirox và các chất chuyển hóa chủ yếu được đào thải qua phân (84% liều dùng). Đào thải deferasirox và các chất chuyển hóa qua thận rất ít (8% liều dùng). Thời gian bán thải ($t_{1/2}$) trung bình từ 8 đến 16 giờ. Các chất vận chuyển MRP2 và MXR (BCRP) liên quan đến sự thải trừ qua mật của deferasirox.

Tính tuyến tính/không tuyến tính

C_{max} và $AUC_{0-24\text{giờ}}$ của deferasirox tăng gần tuyến tính với liều dùng ở trạng thái ổn định. Khi dùng nhiều liều, sự tiếp xúc tăng do yếu tố tích lũy từ 1,3 đến 2,3 lần.

Đối tượng bệnh nhân đặc biệt

Trẻ em

Tổng nồng độ deferasirox ở thanh 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 người trưởng thành. Ở trẻ em dưới 6 tuổi, sự tiếp xúc thuốc thấp hơn khoảng 50% so với người trưởng thành. Vì liều dùng được điều chỉnh dựa trên đáp ứng của mỗi cá nhân, do đó dự kiến không có các ảnh hưởng trên lâm sàng.

Giới tính

Phụ nữ có độ thanh thải biểu kiến đối với deferasirox thấp hơn (17,5%) so với nam giới. Vì liều dùng được điều chỉnh dựa trên đáp ứng của mỗi cá nhân, do đó dự kiến không có các ảnh hưởng trên lâm sàng.

Bệnh nhân cao tuổi

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

Suy thận hoặc suy gan

Chưa có báo cáo về dược động học của deferasirox ở những bệnh nhân suy thận.

Dược động học của deferasirox không bị ảnh hưởng bởi sự tăng nồng độ các transaminase gan đến 5 lần giới hạn trên của mức bình thường .

Sử dụng liều deferasirox 20 mg/kg deferasirox dạng viên nén phân tán, sự tiếp xúc trung bình tăng khoảng 16% ở những đối tượng suy gan nhẹ (Child-Pugh độ A) và khoảng 76% ở những đối tượng suy gan trung bình (Child-Pugh độ B) so với những đối tượng có chức năng gan bình thường. C_{max} trung bình của deferasirox ở những đối tượng suy gan từ nhẹ đến trung bình tăng khoảng 22%. Sự tiếp xúc tăng 2,8 lần ở một đối tượng suy gan nặng (Child-Pugh độ C).

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 3 vỉ x 10 viên

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN: Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C.

HẠN DÙNG: 18 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: NSX

TÊN, ĐỊA CHỈ CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LIMITED

Village Ganguwala, Paonta Sahib-173025, District Sirmour, Himachal Pradesh, Ấn Độ.

