



R_x Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

DERAROX 360

Deferasirox 360 mg

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
Để xa tầm tay trẻ em

1. Thành phần công thức thuốc:

Mỗi viên nén bao phim chứa

- Thành phần dược chất: Deferasirox.....360 mg.
- Thành phần tá dược: Avicel 101, Polyvinyl pyrrolidon (PVP) K30, Poloxamer 407, Crospovidon XL 10, Silicon dioxide, Magnesium stearate, Hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) 606, Polyethylene glycol (PEG) 6000, Talc, Titanium dioxide, Màu Idigo carmin lake.

2. Dạng bào chế:

Viên nén bao phim.

Mô tả dạng bào chế: Viên nén dài, bao phim màu xanh, một mặt trơn, một mặt có gạch ngang cạnh và thành viên lành lặn.

3. Chỉ định:

Deferasirox 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.

Deferasirox cũng được chỉ định để 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:

- Ở 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),
- Ở 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),
- Ở bệnh nhân người lớn và trẻ em từ 2 tuổi trở lên bị các bệnh thiếu máu khác.

Deferasirox cũng được chỉ định để điều trị quá tải sắt mạn tính đòi hỏi liệu pháp thải 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 thalassaemia không phụ thuộc truyền máu.

4. Liều lượng và cách dùng

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

Liều lượng

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 $> 1.000 \mu\text{g/L}$). Liều dùng (tính bằng mg/kg) phải được tính và làm tròn đến toàn bộ kích cỡ viên gần nhất.

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

Cần thận trọng trong quá trình điều trị thải sắt để giảm thiểu nguy cơ thải sắt quá mức ở tất cả bệnh nhân.

Deferasirox dạng viên nén bao phim cho thấy sinh khả dụng cao hơn so với deferasirox công thức viên nén phân tán. 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 toàn bộ kích cỡ 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/ thuốc cốt	Viên nén phân tán	Truyền máu		Ferritin huyết thanh
Liều khởi đầu	14 mg/kg/ngày	20 mg/kg/ngày	Sau 20 đơn vị hồng cầu lắng (PRBC) (khoảng 100 ml/kg)	hoặc	> 1.000 µg/l
Liều khởi đầu thay thế	21 mg/kg/ngày	30 mg/kg/ngày	> 14 ml/kg/tháng PRBC (khoảng > 4 đơn vị/tháng đối với người lớn)		
	7 mg/kg/ngày	10 mg/kg/ngày	< 7 ml/kg/tháng PRBC (khoảng < 2 đơn vị/tháng đối với người lớn)		
Đối với các bệnh nhân được kiểm soát tốt bằng deferoxamin	1/3 liều deferoxamin	Một nửa liều deferoxamin			
Theo dõi					Hàng tháng
Khoảng mục tiêu					500-1.000 µg/l
Các bước điều chỉnh liều (mỗi 3-6 tháng)	Tăng lên				> 2.500 µg/l
	3,5 - 7 mg/kg/ngày <u>Lên đến 28 mg/kg/ngày</u>	5-10 mg/kg/ngày <u>Lên đến 40 mg/kg/ngày</u>			
	Giảm xuống				< 2.500 µg/l
	3,5 - 7 mg/kg/ngày	5-10 mg/kg/ngày			
	Ở bệnh nhân điều trị với liều > 21 mg/kg/ngày	Ở bệnh nhân điều trị với liều > 30 mg/kg/ngày			
	- Khi đạt mục tiêu điều trị				500-1.000 µg/l
Liều tối đa	28 mg/kg/ngày	40 mg/kg/ngày			
Xem xét tạm ngưng điều trị					< 500 µg/l

Liều khởi đầu

Liều khởi đầu khuyến cáo của deferasirox dạng viên nén bao phim 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.

Đối với những bệnh nhân đã được kiểm soát tốt trong khi điều trị bằng deferoxamin, có thể xem xét dùng liều deferasirox dạng viên nén bao phim 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 deferasirox dạng viên nén bao phim khởi đầu hàng ngày là 14 mg/kg/ngày). Khi điều này dẫn đến liều 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.

Điều chỉnh liều

Khuyến cáo theo dõi nồng độ ferritin huyết thanh mỗi tháng và nếu cần thì điều chỉnh liều deferasirox mỗi 3-6 tháng dựa trên xu hướng về 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 2.500 µg/l và không thấy có xu hướng giảm theo thời gian) thì có thể xem xét liều dùng lên 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 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.

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 2.500 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. Nếu ferritin huyết thanh giảm liên tục dưới 500 µg/l, cần xem xét tạm ngưng điều trị.

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 ưa thích và nên được dùng ở bất cứ nơi nào sẵn có. 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.

Deferasirox dạng viên nén bao phim cho thấy sinh khả dụng cao hơn so với deferasirox công thức viên nén phân tán. 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 toàn bộ kích cỡ 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/ thuốc cốt	Viên nén phân tán	Nồng độ sắt trong gan (LIC)*		Ferritin huyết thanh
Liều khởi đầu	7 mg/kg/ngày	10 mg/kg/ngày	≥ 5 mg Fe/g dw	hoặc	> 800 µg/l
Theo dõi					Hàng tháng
Các bước điều chỉnh liều (mỗi 3-6 tháng)	Tăng lên		≥ 7 mg Fe/g dw	hoặc	> 2.000 µg/l
	3,5 - 7 mg/kg/ngày	5-10 mg/kg/ngày			
	Giảm xuống		< 7 mg Fe/g dw		≤ 2.000 µg/l
	3,5 - 7 mg/kg/ngày	5-10 mg/kg/ngày			
Liều tối đa	14 mg/kg/ngày	20 mg/kg/ngày			
	7 mg/kg/ngày	10 mg/kg/ngày	Không đánh giá	và	≤ 2.000 µg/l
	Đối với người lớn Đối với bệnh nhân trẻ em				
Tạm ngưng điều trị			< 3 mg Fe/g dw	hoặc	< 300 µg/l
Điều trị lại			Không khuyến cáo		

* Nồng độ sắt trong gan (LIC) là phương pháp xác định quá tải sắt được ưa thích.

Liều khởi đầu

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

Điều chỉnh liều

Nên theo dõi ferritin huyết thanh hàng tháng để đánh giá đáp ứng của bệnh nhân với điều trị và để giảm thiểu nguy cơ thái sắt quá mức. 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 $> 2.000 \mu\text{g/l}$ 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 $\leq 2.000 \mu\text{g/l}$ 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 $\leq 2.000 \mu\text{g/l}$ 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 được 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. 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. Do đó nhóm tuổi này có thể cần liều cao hơn mức cần thiết ở người lớn. Tuy nhiên, liều khởi đầu nên tương tự như ở người lớn, sau đó chuẩn độ theo từng cá nhân.

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, 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: ngoài việc đánh giá nồng độ ferritin huyết thanh hàng tháng, nên theo dõi LIC mỗi 3 tháng khi nồng độ ferritin huyết thanh $\leq 800 \mu\text{g/l}$.

Trẻ em từ lúc sinh đến 23 tháng tuổi:

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

Bệnh nhân suy thận

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 $< 60 \text{ mL/phút}$.

Bệnh nhân suy gan

Không khuyến cáo dùng 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 mức giới hạn 50% và phải thận trọng khi dùng deferasirox ở 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.

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 rắc liều đầy đủ lên thức ăn mềm, ví dụ sữa chua hoặc nước sốt táo (táo xay nhuyễn). Nên sử dụng liều ngay lập tức, hoàn toàn và không bảo quản cho lần sử dụng sau.

Nên uống thuốc dạng viên nén bao phim một lần/ngày, tốt nhất vào cùng thời điểm mỗi ngày, và có thể dùng khi bụng đói hoặc với bữa ăn nhẹ.

5. Chống chỉ định

Quá mẫn với hoạt chất hoặc với bất kỳ tá dược nào của thuốc.

Kết hợp với các liệu pháp thải sắt khác vì độ an toàn của các kết hợp này chưa được xác định.

Bệnh nhân có độ thanh thải creatinin ước tính $< 60 \text{ mL/phút}$.

6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Chức năng thận

Deferasirox đã được nghiên cứu chỉ ở những bệnh nhân có nồng độ creatinin huyết thanh ban đầu trong phạm vi bình thường phù hợp theo tuổi.

Trong các nghiên cứu lâm sàng, tăng nồng độ creatinin huyết thanh $> 33\%$ ở ≥ 2 lần xét nghiệm liên tiếp, đôi khi vượt quá giới hạn trên của mức bình thường, xảy ra ở khoảng 36% bệnh nhân. Sự tăng này phụ thuộc liều dùng. Khoảng 2/3 số bệnh nhân cho thấy nồng độ creatinin huyết

thanh tăng trở về mức dưới 33% mà không cần điều chỉnh liều. Trong 1/3 số bệnh nhân còn lại, tăng nồng độ creatinin huyết thanh không phải luôn đáp ứng với việc giảm liều hoặc tạm ngưng liều. Trong một số trường hợp, chỉ có sự ổn định 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 sử dụng deferasirox hậu mãi. Trong một số trường hợp hậu mãi, suy giảm chức năng thận đã dẫn đến suy thận đòi hỏi phải thẩm phân máu tạm thời hoặc thường xuyên.

Nguyên nhân của sự tăng nồng độ creatinin huyết thanh chưa được làm sáng tỏ. Do đó cần đặc biệt chú ý theo dõi nồng độ creatinin huyết thanh ở những bệnh nhân đang dùng đồng thời 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 hồng cầu lắng/kg/tháng hoặc < 2 đơn vị/tháng cho một người lớn). Trong khi không quan sát thấy sự tăng biến cố bất lợi ở thận sau khi tăng liều viên nén phân tán deferasirox đến liều trên 30 mg/kg trong các nghiên cứu lâm sàng thì không thể loại trừ sự tăng nguy cơ về các biến cố bất lợi ở thận với liều dạng viên nén bao phim trên 21 mg/kg.

Khuyến cáo nên đánh giá nồng độ creatinin huyết thanh 2 lần trước khi bắt đầu điều trị. Cần theo dõi nồng độ creatinin huyết thanh, độ thanh thải creatinin (ước tính theo công thức Cockcroft Gault hoặc MDRD (thay đổi chế độ ăn trong bệnh thận) 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 deferasirox (bao gồm chuyển đổi công thức), và hàng tháng sau đó. Những bệnh nhân có tình trạng về thận từ trước và những bệnh nhân đang dùng các thuốc làm giảm chức năng thận có thể có nhiều nguy cơ bị các biến chứng. Cần thận trọng để duy trì sự bù nước đầy đủ ở những bệnh nhân bị tiêu chảy hoặc nôn.

Đã có báo cáo hậu mãi về nhiễm acid chuyển hóa xảy ra trong khi điều trị bằng deferasirox. Đa số 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. Cần theo dõi cân bằng acid-base khi có chỉ định lâm sàng ở những nhóm bệnh nhân này. Cần xem xét tạm ngưng điều trị bằng deferasirox ở những bệnh nhân phát sinh nhiễm acid chuyển hóa.

Các trường hợp bệnh lý ống thận nghiêm trọng sau khi lưu hành trên thị trường (như hội chứng Fanconi) và suy thận liên quan đến thay đổi ý thức trong bối cảnh bệnh não do tăng amoniac huyết 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 huyết và đo nồng độ amoniac ở những bệnh nhân có những thay đổi không giải thích được về trạng thái tâm thần trong khi điều trị bằng deferasirox.

Bảng 3. Điều chỉnh liều và tạm ngưng 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 điều chỉnh liều (bao gồm cả việc chuyển đổi công thức) - Sau đó	Hàng tuần	và	Hàng tuần
	Hàng tháng	và	Hàng tháng
Giảm liều hàng ngày 7 mg/kg/ngày (dạng viên nén bao phim), nếu các thông số về thận sau đây được quan sát thấy ở hai lần khám liên tiếp và không thể quy cho các nguyên nhân khác			

Bệnh nhân người lớn	> 33% trên mức trung bình trước khi điều trị	và	Giảm < LLN* (< 90 ml/phút)
Bệnh nhân trẻ em	> ULN phù hợp với lứa tuổi**	và/hoặc	Giảm < LLN* (< 90 ml/phút)
Sau khi giảm liều, ngừng điều trị, nếu			
Người lớn và trẻ em	Duy trì > 33% trên mức 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 tùy thuộc vào từng hoàn cảnh lâm sàng.

Cũng có thể xem xét giảm liều hoặc tạm ngưng điều trị nếu những có bất thường xảy ra về nồng độ các 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 bị đái tháo đường và nồng độ kali, phosphat, magesi hoặc urat trong huyết thanh thấp, phosphat niệu, acid amin niệu (theo dõi khi cần thiết).

Bệnh ống thận đã được báo cáo ở trẻ em và thiếu niên bị bệnh beta thalassaemia được điều trị bằng deferasirox.

Bệnh nhân nên được chuyển đến một bác sĩ chuyên khoa thận và có thể xem xét các nghiên cứu chuyên biệt thêm (như sinh thiết thận) nếu xảy ra bất cứ triệu chứng nào mặc dù đã giảm liều và tạm ngưng liều:

- Creatinin huyết thanh vẫn tăng có ý nghĩa và
- Bất thường kéo dài về một chỉ điểm chức năng thận khác (ví dụ protein niệu, hội chứng Fanconi).

Chức năng gan

Tăng kết quả xét nghiệm chức năng gan đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân điều trị bằng deferasirox. Các trường hợp hậu mãi về suy gan, đôi khi gây tử vong, đã được báo cáo ở bệnh nhân điều trị bằng deferasirox. Các thể nặng liên quan đến thay đổi ý thức trong bối cảnh bệnh não do tăng amonioc huyết, có thể xảy ra ở bệnh nhân điều trị bằng deferasirox, đặc biệt ở trẻ em. Khuyến cáo nên xem xét bệnh não do tăng amonioc huyết và đo nồng độ amonioc ở những bệnh nhân có những thay đổi không giải thích được về trạng thái tâm thần trong khi điều trị bằng deferasirox. Cần lưu ý duy trì lượng nước đầy đủ ở những bệnh nhân bị giảm thể tích tuần hoàn (như tiêu chảy hoặc nôn mửa), đặc biệt ở trẻ em bị bệnh cấp tính. Hầu hết các báo cáo về suy gan liên quan đến những bệnh nhân mắc các bệnh kèm theo đáng kể bao gồm các tình trạng gan mạn tính đã có từ trước (bao gồm xơ gan và viêm gan C) và suy đa cơ quan. Không thể loại trừ vai trò của deferasirox như một yếu tố góp phần hoặc làm trầm trọng thêm.

Khuyến cáo kiểm tra transaminase, bilirubin và phosphatase kiềm trong huyết thanh trước khi khởi đầu điều trị, mỗi 2 tuần trong tháng đầu tiên và hàng tháng sau đó. Nếu có sự tăng dai dẳng và tăng dần về nồng độ transaminase huyết thanh mà không thể quy cho là do các nguyên nhân khác, nên tạm ngưng deferasirox. Khi nguyên nhân gây bất thường xét nghiệm chức năng gan đã được làm rõ hoặc sau khi trở lại mức bình thường, có thể xem xét bắt đầu điều trị lại thận trọng với liều thấp hơn, sau đó tăng liều dần dần.

Không khuyến cáo dùng deferasirox ở bệnh nhân suy gan nặng (Child Pugh loại C).

Bảng 4. Tóm tắt các khuyến cáo theo dõi về 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 cả việc chuyển đổi công thức).

	Hàng tháng sau đó.
Độ thanh thải creatinin và/hoặc cystatin C huyết tương	Trước khi điều trị. Hàng tuần trong tháng đầu tiên điều trị hoặc sau khi điều chỉnh liều (bao gồm cả việc chuyển đổi công thức). Hàng tháng sau đó.
Protein niệu	Trước khi điều trị. Hàng tháng sau đó.
Các dấu hiệu khác của chức năng ống thận (như glucose niệu ở người không mắc bệnh tiểu đường và nồng độ kali, phosphat, magnesi hoặc urat trong huyết thanh thấp, phosphat niệu, acid amin niệu)	Khi cần thiết.
Transaminase, bilirubin, phosphatase kiềm trong huyết thanh	Trước khi điều trị. Mỗi 2 tuần trong tháng đầu tiên điều trị. Hàng tháng sau đó.
Kiểm tra thính giác và nhãn khoa	Trước khi điều trị. Hàng năm sau đó.
Cân nặng, chiều cao và sự phát triển giới tính	Trước khi điều trị. Hàng năm ở bệnh nhân nhi.

Ở những bệnh nhân có tuổi thọ 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 về các biến cố bất lợi, lợi ích của deferasirox có thể bị hạn chế và có thể thấp hơn nguy cơ. Do đó, không khuyến cáo điều trị bằng deferasirox ở những bệnh nhân này.

Cần thận trọng khi dùng cho bệnh nhân cao tuổi do tần suất phản ứng bất lợi cao hơn (đặc biệt là tiêu chảy).

Dữ liệu ở trẻ em bị bệnh thalassaemia không phụ thuộc truyền máu rất hạn chế. Do đó cần theo dõi chặt chẽ khi điều trị bằng 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 bị bệnh thalassaemia không phụ thuộc truyền máu, bác sĩ nên biết rằng hậu quả của việc sử dụng dài hạn ở những bệnh nhân này hiện nay chưa rõ.

Rối loạn tiêu hóa

Loét và xuất huyết đường tiêu hóa trên đã được báo cáo ở các bệnh nhân, bao gồm cả trẻ em và thiếu niên dùng deferasirox. Nhiều vết loét đã được quan sát thấy ở một số bệnh nhân. Đã có báo cáo về các vết loét bị biến chứng thủng đường tiêu hóa. Ngoài ra, đã có báo cáo về 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. Bác sĩ và bệnh nhân phải cảnh giác với các dấu hiệu và triệu chứng của loét và xuất huyết đường tiêu hóa trong khi điều trị bằng deferasirox và phải tiến hành ngay lập tức việc đánh giá và điều trị bổ sung nếu nghi ngờ có một phản ứng bất lợi nghiêm trọng của đường tiêu hóa. Cần thận trọng ở những bệnh nhân đang dùng deferasirox kết hợp với những thuốc đã biết là 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 $50.000/\text{mm}^3$ ($50 \times 10^9/\text{l}$).

Rối loạn về da

Có thể có nổi ban ở da trong khi điều trị bằng deferasirox. Trong hầu hết trường hợp, ban tự mất đi. Khi việc tạm ngưng điều trị có thể là cần thiết, có thể điều trị trở lại sau khi đã hết ban, với một liều thấp hơn, sau đó tăng liều dần dần. Trong trường hợp nặng, việc sử dụng trở lại này 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 da 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 ứng phản vệ, phù mạch) đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng deferasirox với khởi phát phản ứng xảy ra trong tháng đầu điều trị ở phần lớn các trường hợp. 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.

Thi giác và thính giác

Rối loạn thính giác (giảm thính giác) và rối loạn ở mắt (đục thủy tinh thể) đã được báo cáo. 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 có rối loạn trong khi 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 thể huyết cầu (hoặc các tình trạng giảm tế bào máu này nặng thêm) 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. Nên xem xét tạm ngưng điều trị ở những bệnh nhân xuất hiện giảm tế bào máu không giải thích được.

Các lưu ý khác

Khuyến cáo nên theo dõi nồng độ ferritin huyết thanh hàng tháng để đánh giá đáp ứng của bệnh nhân với điều trị. Giảm liều hoặc theo dõi chặt chẽ hơn chức năng thận và gan, và nồng độ ferritin huyết thanh được khuyến cáo trong thời gian điều trị với liều cao và khi nồng độ ferritin huyết thanh gần với phạm vi mục tiêu. Nếu nồng độ ferritin huyết thanh 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 nhận và đánh giá thường xuyên về các xu hướng.

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. Tuy nhiên, như là biện pháp phòng ngừa chung trong việc xử trí bệnh nhân trẻ em bị quá tải sắt do truyền máu, 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 về tình trạng quá tải sắt nặng. Cần theo dõi chức năng tim ở những bệnh nhân bị quá tải sắt trong khi điều trị dài hạn bằng deferasirox.

7. Khả năng sinh sản, mang 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 deferasirox trong khi mang thai trừ khi thật sự cần thiết.

Deferasirox có thể làm giảm hiệu quả của các thuốc tránh thai hormon. Khuyến cáo phụ nữ có khả năng sinh đẻ nên sử dụng các biện pháp tránh thai không chứa hormon bổ sung hoặc thay thế khi sử dụng deferasirox.

Phụ nữ cho con bú

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

Khả năng sinh sản

Không có dữ liệu về khả năng sinh sản đối với người. Ở động vật, không thấy ảnh hưởng bất lợi đến khả năng sinh sản của nam giới hoặc phụ nữ.

8. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc

Deferasirox có ảnh hưởng nhẹ đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Những bệnh nhân thỉnh thoảng gặp phản ứng bất lợi chóng mặt nên thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy móc.

9. Tương tác, tương kỵ của thuốc

Độ an toàn của deferasirox kết hợp với các thuốc thải sắt khác chưa được xác định. Do đó, không được kết hợp với các liệu pháp thải sắt khác.

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. Viên nén bao phim deferasirox có thể dùng lúc dạ dày rỗng hoặc với bữa ăn nhẹ, tốt hơn vào cùng thời điểm mỗi ngày.

Các thuốc có thể làm giảm nồng độ toàn thân của 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) đã dẫn đến giảm nồng độ deferasirox 44% (khoảng tin cậy (CI) 90%: 37%-51%). Do đó dùng đồng thời deferasirox với thuốc gây cảm ứng mạnh UGT (ví dụ rifampicin, carbamazepin, phenytoin, phenobarbital, ritonavir) có thể dẫn đến giảm hiệu quả của deferasirox. Cần theo dõi nồng độ ferritin huyết thanh của bệnh nhân trong và sau khi dùng kết hợp và điều chỉnh liều deferasirox nếu cần thiết. Cholestyramin làm giảm có ý nghĩa nồng độ deferasirox trong một nghiên cứu về cơ chế để xác định mức độ lặp lại chu trình ruột-gan.

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 bối cảnh lâm sàng, tác dụng này rõ rệt hơn. Vì vậy, do khả năng làm giảm hiệu quả, cần thận trọng khi kết hợp deferasirox với các thuốc được chuyển hóa qua CYP3A4 (ví dụ ciclosporin, simvastatin, thuốc tránh thai hormone, bepridil, ergotamin).

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

Trong một nghiên cứu trên người tình nguyện khỏe mạnh, dùng 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, đã 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 đối với 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. 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) đã dẫn đến tăng AUC của theophyllin 84% (khoảng tin cậy 90%: 73% đến 95%). C_{max} khi dùng liều đơn không bị ảnh hưởng, nhưng 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 dùng đồng thời deferasirox và theophyllin, cần theo dõi nồng độ theophyllin 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 tương tự áp dụng như đối 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 thấp hơn đối với nhôm 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. 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 này.

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

Tương kỵ của thuốc:

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

10. Tác dụng không mong muốn của thuốc (ADR)

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 nổi ban da. Tiêu chảy được báo cáo thường gặp hơn ở bệnh nhân trẻ em từ 2-5 tuổi và ở người cao tuổi. Những phản ứng này phụ thuộc liều dùng, hầu hết là nhẹ đến trung bình, thường thoáng qua và hầu hết mất đi ngay cả khi tiếp tục điều trị.

Trong các nghiên cứu lâm sàng phụ thuộc liều, tăng creatinin huyết thanh xảy ra 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 quan sát thấy ở cả bệnh nhân trẻ em và người lớn bị bệnh beta thalassaemia và có quá tải sắt trong năm đầu tiên điều trị, nhưng có bằng chứng cho thấy điều này không giảm thêm trong những năm điều trị tiếp theo. Đã có báo cáo về tăng transaminase ở gan. Khuyến cáo nên lập lịch trình theo dõi về an toàn đối với các thông số về thận và gan. Rối loạn thính giác (giảm thính giác) và rối loạn ở mắt (đục thủy tinh thể) ít gặp, và kiểm tra hàng năm cũng được khuyến cáo.

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) đã được báo cáo với việc 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 ($< 1/10.000$); không rõ (không thể ước tính từ các dữ liệu hiện có). Trong mỗi nhóm xếp theo tần suất, các phản ứng bất lợi được trình bày theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần.

Bảng 5

Rối loạn máu và bạch huyết	
Không rõ:	Giảm toàn thể huyết cầu ¹ , giảm tiểu cầu ¹ , thiếu máu nặng 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 acid chuyển hóa ¹
Rối loạn tâm thần	
Ít gặp:	Lo lắng, rối loạn giấc ngủ
Rối loạn hệ thần kinh	
Thường gặp:	Đau đầu
Ít gặp:	Chóng mặt
Rối loạn về mắt	
Ít gặp:	Đục 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, 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 tiêu hóa, loét dạ dày (kể 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 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 với tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS)
Không rõ:	Hội chứng Stevens-Johnson ¹ , viêm mạch quá mẫn ¹ , mày đay ¹ , hồng ban 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 độ ² (hội chứng Fanconi mắc phải), glucose niệu
Không rõ:	Suy thận cấp ^{1,2} , viêm thận ống thận-mô kẽ ¹ , sỏi thận ¹ , hoại tử ống thận ¹
Các rối loạn chung và tình trạng tại chỗ dùng thuốc	
Ít gặp:	Sốt, phù nề, mệt mỏi

¹. Các tác dụng không mong muốn được báo cáo trong kinh nghiệm hậu mãi. Các phản ứng này thu được từ các báo cáo tự phát mà không phải lúc nào cũng có thể thiết lập một cách đáng tin cậy về tần suất hoặc mối quan hệ nhân quả với việc sử dụng sản phẩm thuốc.

². Các thể nặng liên quan đến thay đổi ý thức trong bối cảnh bệnh não do tăng amoniac huyết đã được báo cáo.

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 phản ứng bất lợi ở 2% bệnh nhân. Tăng transaminase lớn hơn 10 lần giới hạn trên của mức bình thường, gợi ý viêm gan, là ít gặp (0,3%). Trong kinh nghiệm hậu mãi, suy gan, đôi khi gây 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. Đã có báo cáo hậu mãi về nhiễm acid 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. Các trường hợp viêm tụy cấp nghiêm trọng đã được quan sát thấy mà không có các tình trạng đường mật từ trước. Cũng như với điều trị bằng thuốc thải sắt khác, mất thính giác tần số cao và đục thủy tinh thể (cườm khô giai đoạn sớm) thường không được quan sát thấy ở bệnh nhân điều trị bằng deferasirox.

Độ thanh thải creatinin trong quá tải sắt do truyền máu

Trong một phân tích tổng hợp hồi cứu ở 2.102 bệnh nhân người lớn và trẻ em bị bệnh beta-thalassaemia 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, giảm độ thanh thải creatinin trung bình 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=1.142) 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 giảm thêm mức độ thanh thải creatinin trung bình.

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 là 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.

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, một tỷ lệ cao các trường hợp nhiễm acid chuyển hóa xảy ra ở trẻ em trong bối cảnh hội chứng Fanconi.

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

11. Quá liều và cách xử trí

Dấu hiệu ban đầu của quá liều cấp tính là ảnh hưởng tiêu hóa như đau bụng, tiêu chảy, buồn nôn và nôn. Các rối loạn về gan và thận đã được báo cáo, bao gồm các trường hợp tăng men gan và creatinin khi hồi phục sau khi ngừng điều trị. Dùng nhầm liều đơn 90 mg/kg đã dẫn đến hội chứng Fanconi, hội chứng này sẽ khỏi sau khi điều trị.

Không có thuốc giải độc đặc hiệu cho deferasirox. Có thể chỉ định các thủ tục tiêu chuẩn để kiểm soát quá liều cũng như điều trị triệu chứng, nếu phù hợp về mặt y tế.

12. Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý: Thuốc thải sắt. Mã ATC: V03AC03.

Cơ chế tác động

Deferasirox là một thuốc thải sắt có hoạt tính dùng đường uống 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. Deferasirox 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.

Hiệu quả và tính an toàn lâm sàng

Các nghiên cứu về hiệu quả lâm sàng đã được tiến hành với viên nén phân tán deferasirox.

Deferasirox đã được nghiên cứu ở 411 bệnh nhân người lớn (≥ 16 tuổi) và 292 bệnh nhân trẻ em (từ 2 đến < 16 tuổi) bị quá tải sắt mạn tính do truyền máu. Trong số các bệnh nhân trẻ em, 52 trẻ từ 2-5 tuổi. Các tình trạng có từ trước đòi hỏi phải truyền máu bao gồm bệnh beta-thalassaemia, bệnh hồng cầu hình liềm và các bệnh thiếu máu bẩm sinh và mắc phải khác (hội chứng loạn sản tủy [MDS], hội chứng Diamond Blackfan, thiếu máu bất sản và các thiếu máu rất hiếm gặp khác).

Điều trị hàng ngày bằng công thức viên nén phân tán deferasirox với các liều 20 và 30 mg/kg trong 1 năm cho những bệnh nhân người lớn và trẻ em được truyền máu thường xuyên do bệnh beta-thalassaemia đã dẫn đến giảm các chỉ số sắt toàn phần trong cơ thể; nồng độ sắt trong gan giảm trung bình khoảng -0,4 mg Fe/g gan (trọng lượng khô khi sinh thiết) ở liều 20 mg/kg và -8,9 mg Fe/g gan (trọng lượng khô khi sinh thiết) ở liều 30 mg/kg, và nồng độ ferritin huyết thanh giảm trung bình khoảng -36 $\mu\text{g/L}$ ở liều 20 mg/kg và -926 $\mu\text{g/L}$ ở liều 30 mg/kg. Khi dùng cùng những liều này tỷ số giữa bài tiết sắt trên thu nhận sắt theo thứ tự là 1,02 (biểu thị cân bằng sắt thực) và 1,67 (biểu thị loại bỏ sắt thực). Deferasirox tạo ra đáp ứng tương tự ở bệnh nhân bị các bệnh thiếu máu khác có quá tải sắt. Liều dùng hàng ngày 10 mg/kg (công thức viên nén phân tán) trong 1 năm có thể duy trì nồng độ sắt trong gan và nồng độ ferritin huyết thanh, và tạo ra cân bằng sắt thực sự ở những bệnh nhân truyền máu không thường xuyên hoặc truyền thay máu. Nồng độ ferritin huyết thanh được đánh giá bằng cách theo dõi hàng tháng đã phản ánh các thay đổi nồng độ sắt trong gan, điều này cho thấy là các xu hướng của ferritin huyết thanh có thể được dùng để theo dõi đáp ứng với điều trị. Dữ liệu lâm sàng còn hạn chế (29 bệnh nhân có chức năng tim bình thường lúc ban đầu) sử dụng MRI cho thấy điều trị bằng deferasirox 10-30 mg/kg/ngày (công thức viên nén phân tán) trong 1 năm cũng có thể làm giảm nồng độ sắt ở tim (trung bình MRI T2* tăng từ 18,3 lên 23,0 mili giây).

Phân tích chính của nghiên cứu so sánh then chốt ở 586 bệnh nhân bị bệnh beta-thalassaemia và quá tải sắt do truyền máu đã không cho thấy sự không thua kém của viên nén phân tán deferasirox so với deferoxamin trong phân tích tổng nhóm bệnh nhân. Dường như là từ phân tích hậu kiểm (post-hoc) của nghiên cứu này, ở phân nhóm bệnh nhân có nồng độ sắt trong gan ≥ 7 mg Fe/g trọng lượng khô được điều trị bằng viên nén phân tán deferasirox (20 và 30 mg/kg) hoặc

deferoxamin (35 đến ≥ 50 mg/kg), các tiêu chuẩn không thua kém đã đạt được. Tuy nhiên, ở những bệnh nhân có nồng độ sắt trong gan < 7 mg Fe/g trọng lượng khô được điều trị bằng viên nén phân tán deferasirox (5 và 10 mg/kg) hoặc deferoxamin (20 đến 35 mg/kg), sự không thua kém đã không được thiết lập do sự mất cân bằng trong liều dùng của 2 thuốc thải sắt. Sự mất cân bằng này xảy ra bởi vì các bệnh nhân dùng deferoxamin được phép duy trì liều của họ trước nghiên cứu ngay cả khi liều đó cao hơn liều được xác định trong đề cương nghiên cứu. 56 bệnh nhân dưới 6 tuổi đã tham gia vào nghiên cứu then chốt này, 28 trong số đó được dùng viên nén phân tán deferasirox.

Dường như là từ các nghiên cứu tiền lâm sàng và lâm sàng, viên nén phân tán deferasirox có thể có hoạt tính như deferoxamin khi sử dụng với tỷ lệ liều 2:1 (tức là 1 liều deferasirox viên nén phân tán bằng một nửa liều deferoxamin). Đối với deferasirox dạng viên nén bao phim, có thể xem xét tỷ lệ liều 3:1 (tức là 1 liều deferasirox dạng viên nén bao phim bằng 1/3 liều deferoxamin). Tuy nhiên, khuyến cáo về liều lượng này đã không được đánh giá theo thời gian trong các nghiên cứu lâm sàng.

Ngoài ra, ở bệnh nhân có nồng độ sắt trong gan ≥ 7 mg Fe/g trọng lượng khô bị các bệnh thiếu máu hiếm gặp khác nhau hoặc bệnh hồng cầu liềm, viên nén phân tán deferasirox ở liều 20 và 30 mg/kg đã làm giảm nồng độ sắt trong gan và ferritin huyết thanh tương đương như đạt được ở bệnh nhân bị bệnh beta-thalassaemia.

Một nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng giả dược đã được thực hiện ở 225 bệnh nhân mắc MDS (Nguy cơ thấp/Int-1) và tình trạng quá tải sắt do truyền máu. Kết quả của nghiên cứu này cho thấy rằng deferasirox có tác động tích cực đến tỷ lệ sống sót không có biến cố (EFS, tiêu chí đánh giá tổng hợp bao gồm các biến cố về tim hoặc gan không gây tử vong) và nồng độ ferritin huyết thanh. Hồ sơ an toàn phù hợp với các nghiên cứu trước đây ở bệnh nhân MDS trưởng thành.

Trong một nghiên cứu quan sát 5 năm, trong đó 267 trẻ từ 2 đến < 6 tuổi (lúc đưa vào nghiên cứu) bị nhiễm hemosiderin do truyền máu đã được điều trị bằng deferasirox, không có sự khác biệt có ý nghĩa lâm sàng về hồ sơ an toàn và khả năng dung nạp của deferasirox ở bệnh nhân trẻ em từ 2 đến < 6 tuổi so với nhóm bệnh nhân người lớn và trẻ lớn tuổi hơn về tổng thể, bao gồm tăng creatinin huyết thanh $> 33\%$ và cao hơn giới hạn trên của mức bình thường ở ≥ 2 lần xét nghiệm liên tiếp (3,1%), và tăng alanin aminotransferase (ALT) cao hơn 5 lần giới hạn trên của mức bình thường (4,3%). Các biến cố đơn lẻ tăng ALT và aspartat aminotransferase đã được báo cáo theo thứ tự là 20,0% và 8,3% ở 145 bệnh nhân đã hoàn thành nghiên cứu.

Trong một nghiên cứu đánh giá độ an toàn của viên nén bao phim và viên nén phân tán deferasirox, 173 bệnh nhân người lớn và trẻ em bị bệnh thalassaemia hoặc hội chứng loạn sản tủy đã được điều trị trong 24 tuần. Hồ sơ về an toàn tương đương đối với viên nén bao phim và viên nén phân tán đã được quan sát thấy.

Ở những bệnh nhân bị hội chứng thalassaemia không phụ thuộc truyền máu và quá tải sắt, điều trị bằng viên nén phân tán deferasirox đã được đánh giá trong một nghiên cứu 1 năm, ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với giả dược. Nghiên cứu đã so sánh hiệu quả của 2 phác đồ viên nén phân tán deferasirox khác nhau (liều khởi đầu là 5 và 10 mg/kg/ngày, 55 bệnh nhân ở mỗi nhóm) và giả dược phù hợp (56 bệnh nhân). Nghiên cứu đã thu nhận 145 bệnh nhân người lớn và 21 bệnh nhân trẻ em. Thông số hiệu quả chính là sự thay đổi nồng độ sắt trong gan (LIC) so với ban đầu sau 12 tháng điều trị. Một trong những thông số hiệu quả thứ cấp là sự thay đổi nồng độ ferritin huyết thanh từ lúc ban đầu đến quý thứ tư. Ở liều khởi đầu 10 mg/kg/ngày, viên nén phân tán deferasirox đã dẫn đến giảm các chỉ số về sắt toàn phần trong cơ thể. Trung bình, nồng độ sắt trong gan giảm 3,80 mg Fe/g trọng lượng khô ở bệnh nhân điều trị bằng viên nén phân tán deferasirox (liều khởi đầu 10 mg/kg/ngày) và tăng 0,38 mg Fe/g trọng lượng khô ở bệnh nhân được điều trị bằng giả dược ($p < 0,001$). Trung bình, nồng độ ferritin huyết thanh giảm 222,0 $\mu\text{g/L}$ ở bệnh nhân được điều trị bằng viên nén phân tán deferasirox (liều khởi đầu 10 mg/kg/ngày) và tăng 115 $\mu\text{g/L}$ ở bệnh nhân được điều trị bằng giả dược ($p < 0,001$).

13. Đặc tính dược động học

Deferasirox dạng viên nén bao phim cho thấy sinh khả dụng cao hơn so với deferasirox công thức viên nén phân tán. Sau khi điều chỉnh hàm lượng, công thức dạng viên nén bao phim (hàm lượng 360 mg) tương đương với deferasirox viên nén phân tán (hàm lượng 500 mg) về diện tích dưới đường cong nồng độ trong huyết tương theo thời gian (AUC) trung bình ở điều kiện khi đói. Nồng độ đỉnh (C_{max}) tăng 30% (khoảng tin cậy 90%: 20,3% – 40,0%); tuy nhiên theo phân tích nồng độ/đáp ứng lâm sàng, không phát hiện bằng chứng cho thấy có hiệu quả có ý nghĩa 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 vị đến khi đạt được nồng độ tối đa trong huyết tương (T_{max}) khoảng 1,5-4 giờ. Sinh khả dụng tuyệt đối (AUC) của deferasirox công thức viên nén phân tán khoảng 70% so với một liều 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 dạng viên nén bao phim trên những người tình nguyện khỏe mạnh ở điều kiện khi đói và khi dùng 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 theo dạng bào chế và do ảnh hưởng của một bữa ăn nhiều chất béo có thể có nhiều chất phụ gia và do đó, khuyến cáo nên dùng các viên nén bao phim lúc dạ dày rỗng hoặc với bữa ăn nhẹ.

Phân bố

Deferasirox gắn kết cao với protein huyết tương (99%), hầu như chỉ với albumin huyết thanh, và có thể tích phân bố nhỏ vào khoảng 14 lít ở người lớn.

Chuyển hóa

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

Deferasirox chủ yếu được glucuronid hóa bởi UGT1A1 và ở mức độ ít hơn bởi UGT1A3. Sự chuyển hóa deferasirox được xúc tác bởi CYP450 (oxy hóa) dường như là nhỏ ở người (khoảng 8%). Không có sự ức chế chuyển hóa deferasirox bằng hydroxyurea đã được quan sát *in vitro*.

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 và MXR (BCRP) tham gia vào sự bài tiết deferasirox qua mật.

Sự tuyến tính/không tuyến tính

C_{max} và AUC_{0-24h} của deferasirox tăng gần tuyến tính với liều dùng ở trạng thái ổn định. Khi dùng 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 toàn bộ ở thiếu niên (12 đến ≤ 17 tuổi) và trẻ em (2 đến < 12 tuổi) đối với deferasirox 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. Vì liều dùng được điều chỉnh cho từng bệnh nhân trẻ em tùy theo đáp ứng nên điều này khó có thể gây ra các hậu quả trên lâm sàng.

Giới tính

Phụ nữ có độ thanh thải biểu kiến của deferasirox thấp hơn một cách 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 khó có thể 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 (từ 65 tuổi trở lên).

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).

14. **Quy cách đóng gói:** Vỉ 10 viên; Hộp 3 vỉ; 5 vỉ; 10 vỉ. Chai 50 viên, 100 viên và 200 viên.
15. **Điều kiện bảo quản:** Bảo quản thuốc ở nơi khô, thoáng, nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng.
16. **Hạn dùng của thuốc:** 36 tháng kể từ ngày sản xuất.
17. **Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc:** Tiêu chuẩn cơ sở.

Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất
CÔNG TY CỔ PHẦN US PHARMA USA

Lô B1-10, Đường D2, Khu công nghiệp Tây Bắc Củ Chi, ấp Bàu Tre 2, xã Tân An Hội, Huyện Củ Chi, Thành phố Hồ Chí Minh

Mọi thắc mắc và thông tin chi tiết, xin liên hệ số điện thoại 028-37908860

