

Rx-Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc



FERONOCK 360

*Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.
Đề xa tâm tay trẻ em.
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.*

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Thành phần hoạt chất:

Deferasirox..... 360 mg

Thành phần tá dược:

Lactose Monohydrate (Pharmatose 200 M), Crospovidone (polyplasdoneXL), Povidone (Kollidon 30), Poloxamer 188 (Kollidon P 188), Lactose Monohydrate (Super Tab 11 SD), Magnesium Stearate, Colloidal SiO₂ Aerosil 200 Pharma, Opadry Blue -CFCS 03F505166.

DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén bao phim.

Mô tả: Viên nén bao phim màu xanh dương đến xanh đậm, hình bầu dục, hai mặt lõm, cạnh vát, khắc số "146" ở một mặt và mặt còn lại trơn.

CHỈ ĐỊNH

FERONOCK 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.

FERONOCK cũng được chỉ định để điều trị quá tải sắt mạn tính do truyền máu khi chống chỉ định dùng deferoxamine hoặc điều trị bằng deferoxamine 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.

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

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

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

Liều dùng:

Quá tải sắt truyền máu:

Khuyến cáo điều trị bắt đầu sau khi truyền khoảng 20 đơn vị máu (khoảng 100 ml/kg) hồng cầu lắng (PRBC) hay khi có bằng chứng lâm sàng xuất hiện quá tải sắt mạn tính (như ferritin huyết thanh >1000 $\mu\text{g/L}$). Liều (mg/kg) phải được tính toán và làm tròn đến kích thước viên thuốc nguyên vẹn gần nhất.

Mục tiêu của liệu pháp thải sắt là loại bỏ lượng sắt được đưa vào cơ thể qua truyền máu và nếu cần, giảm gánh nặng sắt hiện có.



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

Thuốc chứa Deferasirox được lưu hành có ở dạng viên nén bao phim và viên nén phân tán dưới nhiều tên biệt dược khác nhau. Do khác biệt về đặc điểm dược động học, liều của dạng viên nén bao phim nên thấp hơn 30% so với liều khuyến cáo ở dạng viên nén phân tán.

Bảng 1. Liều khuyến cáo cho quá tải sắt truyền máu

	Viên nén bao phim	Truyền máu		Ferritin huyết thanh
Liều khởi đầu	14 mg/kg/ngày	Sau 20 đơn vị (khoảng 100 ml/kg) của PRBC	hoặc	> 1000 µg/L
Liều khởi đầu thay thế	21 mg/kg/ngày	> 14 ml/kg/tháng của PRBC (khoảng > 4 đơn vị/ tháng cho người lớn)		
	7 mg/kg/ngày	< 7 ml/kg/tháng của PRBC (khoảng < 2 đơn vị/ tháng cho người lớn)		
Đối với bệnh nhân được kiểm soát tốt bằng deferoxamine	1/3 liều deferoxamine			
Theo dõi				Hàng tháng
Khoảng mục tiêu				500 – 1000 µg/L
Điều chỉnh liều (mỗi 3-6 tháng)	Tăng liều 3,5 – 7 mg/kg/ngày Lên đến 28 mg/kg/ngày			> 2500 µg/L
	Giảm liều 3,5 – 7 mg/kg/ngày ở bệnh nhân dùng liều > 21 mg/kg/ngày chỉnh đến khi đạt được mục tiêu			≤ 2500 µg/L 500 – 1000 µg/L
Liều tối đa	28 mg/kg/ngày			
Xem xét ngưng dùng				< 500 µg/L

Liều khởi đầu:

Khuyến cáo liều khởi đầu mỗi ngày là 14 mg/kg cân nặng.

Liều ban đầu 21 mg/kg hàng ngày có thể xem xét cho bệnh nhân cần giảm nồng độ sắt trong cơ thể cao và người nhận hơn 14 ml/kg/tháng hồng cầu lắng (khoảng > 4 đơn vị/tháng đối với người lớn).

Liều khởi đầu hàng ngày là 7 mg/kg có thể xem xét cho bệnh nhân không cần giảm nồng độ sắt trong cơ thể và người nhận ít hơn 7 ml/kg/tháng hồng cầu lắng (khoảng < 2 đơn vị/tháng đối với



người lớn). Phải theo dõi đáp ứng của bệnh nhân và nên xem xét tăng liều nếu không được hiệu quả mong muốn.

Đối với những bệnh nhân đã được kiểm soát tốt khi điều trị bằng deferoxamine, có thể cân nhắc liều khởi đầu của viên nén bao phim deferasirox bằng 1/3 liều deferoxamine (ví dụ: bệnh nhân dùng 40 mg/kg/ngày deferoxamine trong 5 ngày mỗi tuần (hoặc tương đương) có thể được chuyển sang liều khởi đầu hàng ngày là 14 mg/kg/ngày của viên nén bao phim deferasirox). Nếu liều hàng ngày dưới 14 mg/kg trọng lượng cơ thể, phải theo dõi phản ứng của bệnh nhân và cân nhắc tăng liều nếu không đạt được hiệu quả mong muốn.

Điều chỉnh liều:

Khuyến cáo theo dõi nồng độ ferritin mỗi tháng và điều chỉnh liều nếu cần mỗi 3-6 tháng dựa vào xu hướng nồng độ ferritin trong máu. Điều chỉnh liều theo các bước từ 3,5 đến 7 mg/kg và phù hợp với đáp ứng của từng bệnh nhân và mục tiêu điều trị (duy trì hoặc giảm gánh nặng sắt). Ở bệnh nhân không được kiểm soát đầy đủ với liều 21 mg/kg (ví dụ như nồng độ ferritin huyết thanh liên tục trên 2500 µg/L và không có xu hướng giảm theo thời gian), có thể xem xét liều 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 mức kiểm soát sự nhiễm 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 mong muốn và cân nhắc lựa chọn điều trị thay thế. Nếu không đạt được sự kiểm soát mong muốn ở liều trên 21 mg/kg, không nên duy trì điều trị ở liều như vậy và nên cân nhắc các lựa chọn điều trị thay thế bất cứ khi nào có thể. Không khuyến cáo dùng liều trên 28 mg/kg vì kinh nghiệm điều trị hạn chế với liều trên mức này.

Ở bệnh nhân được điều trị với liều lớn hơn 21 mg/kg, nên giảm liều theo các bước từ 3,5 đến 7 mg / kg khi đã đạt được sự kiểm soát (như nồng độ ferritin huyết thanh liên tục ≤ 2.500 µg/l và có xu hướng giảm dần theo thời gian). Ở bệnh nhân có mức ferritin huyết thanh đã đạt đến mục tiêu (thường từ 500 đến 1.000 µg/l), nên giảm liều theo các bước từ 3,5 đến 7 mg/kg. Nếu ferritin huyết thanh liên tục giảm xuống dưới 500 µg/l, nên xem xét ngừng điều trị.

Hội chứng Thalassemia không phụ thuộc truyền máu:

Liệu pháp thải sắt chỉ nên bắt đầu khi có bằng chứng quá tải sắt (nồng độ sắt trong gan LIC ≥ 5 mg Fe/g khối lượng khô dw hoặc nồng độ ferritin huyết thanh > 800 µg/l). LIC là phương pháp thông thường dùng trong xác định quá tải sắt. Cần thận trọng trong quá trình điều trị thải độc để giảm thiểu nguy cơ thải độc quá mức ở tất cả bệnh nhân.

Thuốc chứa Deferasirox được lưu hành có ở dạng viên nén bao phim và viên nén phân tán dưới nhiều tên biệt dược khác nhau. Do khác biệt về đặc điểm dược động học, liều của dạng viên nén bao phim nên thấp hơn 30% so với liều khuyến cáo ở dạng viên nén phân tán.

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 dw	hoặc	> 800 µg/L
Theo dõi				Hàng tháng
Khoảng mục tiêu				500 – 1000 µg/L
Điều chỉnh liều (mỗi 3-6 tháng)	Tăng liều 3,5 – 7 mg/kg/ngày	≥ 7 mg Fe/g dw	hoặc	> 2000 µg/L
	Giảm liều			



	3,5 – 7 mg/kg/ngày	<7 mg Fe/g dw	hoặc	≤ 2000 µg/L
Liều tối đa	14 mg/kg/ngày đối với bệnh nhân trưởng thành			
	7 mg/kg/ngày đối với bệnh nhân nhi			
	7 mg/kg/ngày đối với cả bệnh nhân trưởng thành và trẻ em	Không đánh giá	và	≤ 2000 µg/L
Xem xét ngưng dùng		<3 mg Fe/g dw	hoặc	< 300 µg/L
Điều trị lại		Không khuyến cáo		

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

Liều khởi đầu

Liều khởi đầu của viên nén bao phim deferasirox là 7 mg/kg thể trọng.

Điều chỉnh liều

Khuyến cáo kiểm soát nồng độ ferritin huyết thanh mỗi tháng để đánh giá đáp ứng điều trị của bệnh nhân để hạn chế nguy cơ thải sắt quá mức. Sau mỗi 3 đến 6 tháng điều trị, nên xem xét việc tăng liều theo từng bước từ 3,5 đến 7 mg/kg nếu LIC của bệnh nhân là ≥ 7 mg Fe/g dw, hoặc nếu ferritin huyết thanh luôn > 2.000 µg/l và không có xu hướng giảm. Liều khuyến cáo không quá 14 mg/kg thể trọng vì kinh nghiệm điều trị còn hạn chế ở liều trên mức này.

Ở bệnh nhân không được đánh giá LIC và ferritin huyết thanh là ≤ 2.000 µg/l, liều dùng không được vượt quá 7 mg/kg.

Đối với những bệnh nhân đã tăng liều lên > 7 mg/kg, khuyến cáo giảm liều xuống 7 mg/kg hoặc thấp hơn khi LIC < 7 mg Fe/g dw hoặc ferritin huyết thanh ≤ 2.000 µg/l.

Ngừng điều trị

Khi đã đạt được mức sắt thỏa đáng (LIC < 3 mg Fe/g dw hoặc ferritin huyết thanh < 300 µg/l), 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 đạt được mức mong muốn và do đó việc điều trị lại không được khuyến cáo.

Các nhóm bệnh nhân đặc biệt

Người cao tuổi (≥ 65 tuổi)

Liều khuyến cáo cho bệnh nhân cao tuổi giống mô tả phía trên. Trong nghiên cứu lâm sàng, bệnh nhân cao tuổi thường gặp phản ứng phụ nhiều hơn bệnh nhân trẻ tuổi (như tiêu chảy) và cần giám sát chặt chẽ để có điều chỉnh liều nếu cần thiết.

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. Nên theo dõi ferritin huyết thanh mỗi tháng để đánh giá đáp ứng của bệnh nhân với liệu pháp điều trị và để giảm thiểu nguy cơ quá tải sắt. 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 điều chỉnh theo từng cá nhân.

Hội chứng Thalassemia không phụ thuộc truyền máu (NTDT): 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 ≤ 800 µg/L.



Trẻ sơ sinh đến 23 tháng tuổi: Độ an toàn và hiệu quả của FERONOCK ở trẻ em từ lúc sinh đến 23 tháng tuổi chưa được xác định, không có dữ liệu.

Bệnh nhân suy thận:

Thuốc chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân suy thận và chống chỉ định ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinine <60mL/phút.

Bệnh nhân suy gan:

Tránh dùng FERONOCK ở bệnh nhân suy gan nặng (Child-Pugh loại C)

Liều dùng ở bệnh nhân suy gan mức độ trung bình (Child-Pugh loại B) cần được giảm đáng kể, lên đến 50%. Chức năng gan cần được kiểm soát trước khi điều trị, mỗi 2 tuần trong tháng đầu và mỗi tháng sau đó.

Cách dùng

Dùng đường uống.

Sử dụng dạng bào chế có hàm lượng phù hợp với liều cần dùng.

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.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Thuốc FERONOCK chống chỉ định trong các trường hợp sau:

Nhạy cảm với hoạt chất hoặc bất kỳ thành phần tá dược trong thuốc

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

Bệnh nhân có độ thanh thải creatinin (CLCr) < 60 mL/phút.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Chức năng thận

Deferasirox chỉ được nghiên cứu trên những bệnh nhân có creatinin huyết thanh trong khoảng bình thường theo độ tuổi.

Trong nghiên cứu lâm sàng, tăng nồng độ creatinin huyết thanh >33% nhiều hơn 2 lần liên tiếp, đôi khi trên giới hạn bình thường, xảy ra trong khoảng 36% bệnh nhân. Phản ứng này phụ thuộc liều. Khoảng 2/3 bệnh nhân có tăng nồng độ creatinin huyết thanh về mức <33% mà không điều chỉnh liều. Phần còn lại sự tăng nồng độ creatinin này không phải lúc nào cũng đáp ứng với việc giảm liều hoặc ngưng thuốc. Trong một vài trường hợp, nồng độ creatinin vẫn ổn định sau khi giảm liều. Một số trường hợp suy thận cấp tính được báo cáo khi dùng deferasirox. Một số trường hợp sự suy giảm chức năng thận dẫn đến suy thận phải chạy thận tạm thời hoặc lâu dài.

Nguyên nhân gây tăng nồng độ creatinin huyết thanh chưa được giải thích. Do đó, cần thường xuyên cảnh giác kiểm soát nồng độ creatinin huyết thanh ở những bệnh nhân sử dụng đồng thời các thuốc gây ức chế chức năng thận và ở những bệnh nhân dùng deferasirox liều cao hoặc truyền máu chậm (<7 ml/kg/tháng hồng cầu lắng hoặc <2 đơn vị/ tháng đối với người lớn).

Khuyến cáo đánh giá nồng độ creatinin huyết thanh lặp lại trước khi bắt đầu điều trị. Nồng độ creatinin huyết thanh, độ thanh thải creatinin (ước tính theo công thức Cockcroft-Gault hoặc MDRD ở người lớn và theo công thức Schwartz ở trẻ em) và/hoặc nồng độ cystatin C huyết tương cần được theo dõi trước khi điều trị, hàng tuần trong tháng đầu tiên sau khi bắt đầu hoặc thay đổi liệu pháp với deferasirox (bao gồm cả việc chuyển đổi công thức) và hàng tháng sau đó.



Bệnh nhân có tình trạng bệnh thận từ trước và bệnh nhân đang dùng các sản phẩm thuốc làm suy giảm chức năng thận có thể có nguy cơ biến chứng cao hơn. Cần thận trọng để duy trì đủ nước ở những bệnh nhân bị tiêu chảy hoặc nôn mửa.

Đã có báo cáo sau khi đưa thuốc ra thị trường về tình trạng 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 các tình trạng mà mất cân bằng acid-base là một biến chứng đã biết. Cân bằng acid-base nên được theo dõi khi có chỉ định lâm sàng ở những nhóm dân số này. Cần cân nhắc việc ngừng điều trị bằng deferasirox ở những bệnh nhân bị nhiễm toan chuyển hóa.

Sau khi đưa thuốc ra thị trường, một số ca về các dạng bệnh lý ống thận nặng (như hội chứng Fanconi) và suy thận liên quan đến những thay đổi về ý thức trong bối cảnh bệnh não tăng amoniac máu đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng deferasirox, chủ yếu ở trẻ em. Khuyến cáo nên xem xét bệnh não tăng amoniac máu và đo nồng độ amoniac ở những bệnh nhân phát triển những thay đổi không rõ nguyên nhân về trạng thái tinh thần trong khi điều trị bằng deferasirox.

Bảng 3. Điều chỉnh liều và ngưng điều trị đối trọng theo dõi chức năng thận

	Creatinin huyết thanh		Độ thanh thải creatinin
Trước khi bắt đầu điều trị	2 lần	Và	1 lần
Chống chỉ định			< 60 ml/phút
Kiểm soát			
Tháng đầu tiên sau khi bắt đầu điều trị hay điều chỉnh (chuyển đổi công thức)	Hằng tuần	Và	Hằng tuần
Sau đó	Hằng tháng	Và	Hằng tháng
Giảm 7 mg/kg/ngày nếu những thông số dưới đây được quan sát thấy 2 lần liên tục và không thể do nguyên nhân khác			
Người lớn	> 33% trên giá trị trung bình trước điều trị	và	Giảm dưới LLN* (<90 ml/phút)
Trẻ em	> ULN** theo lứa tuổi	Và / hoặc	Giảm dưới LLN* (<90 ml/phút)
Sau khi giảm liều, ngưng điều trị nếu			
Người lớn và trẻ em	Vẫn > 33% trên giá trị trung bình trước điều trị	Và / hoặc	Giảm dưới LLN* (<90 ml/phút)

*LLN: giới hạn dưới của khoảng bình thường

**ULN: giới hạn trên của khoảng bình thường

Điều trị có thể bắt đầu lại phụ thuộc vào tình trạng lâm sàng của từng cá nhân.

Giảm liều hoặc ngừng thuốc cũng có thể được cân nhắc nếu có bất thường về mức độ các dấu hiệu 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)
- Đường niệu ở những người không bị tiểu đường và nồng độ kali, phosphat, magie hoặc urat trong huyết thanh thấp, phosphat niệu, aminoacid niệu (theo dõi khi cần thiết).

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

Bệnh nhân nên được chuyển đến bác sĩ chuyên khoa thận và có thể cân nhắc các xét nghiệm chuyên sâu hơn (như sinh thiết thận) nếu xảy ra các trường hợp sau mặc dù đã giảm liều và ngừng thuốc:

- Creatinin huyết thanh vẫn tăng đáng kể và



- Bất thường dai dẳng ở một dấu hiệu khác của chức năng thận (ví dụ: protein niệu, Hội chứng Fanconi).

Chức năng gan

Sự tăng kiểm tra chức năng gan đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân được điều trị bằng deferasirox. Một số trường hợp suy gan đã được báo cáo sau khi đưa thuốc ra thị trường, một số trong đó đã tử vong. Các dạng nghiêm trọng liên quan đến những thay đổi về ý thức trong bối cảnh bệnh não tăng amoniac máu, có thể xảy ra ở những bệnh nhân được điều trị bằng deferasirox, đặc biệt là ở trẻ em. Nên cân nhắc bệnh não tăng amoniac máu và đo nồng độ amoniac ở những bệnh nhân có những thay đổi không rõ nguyên nhân về trạng thái tinh thần trong khi điều trị bằng deferasirox. Cần thận trọng để duy trì đủ nước ở những bệnh nhân gặp phải các biến cố làm giảm thể tích (như tiêu chảy hoặc nôn mửa), đặc biệt là ở trẻ em bị bệnh cấp tính. Hầu hết các báo cáo về suy gan liên quan đến những bệnh nhân có bệnh đi kèm đáng kể bao gồm các tình trạng gan mãn 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 một yếu tố góp phần hoặc làm trầm trọng thêm. Nên kiểm tra transaminase huyết thanh, bilirubin và phosphatase kiềm trước khi bắt đầu điều trị, cứ 2 tuần một lần trong tháng đầu tiên và hàng tháng sau đó. Nếu có sự gia tăng liên tục và tiến triển trong nồng độ transaminase huyết thanh không thể quy cho các nguyên nhân khác, nên ngừng dùng deferasirox. Khi nguyên nhân gây ra bất thường trong xét nghiệm chức năng gan đã được làm rõ hoặc sau khi trở lại mức bình thường, có thể cân nhắc khởi đầu lại điều trị thận trọng ở liều thấp hơn sau đó tăng liều dần dần.

Tránh dùng FERONOCK ở bệnh nhân suy gan nặng (Child-Pugh loại C).

Bảng 4. Tóm tắt các khuyến cáo kiểm soát an toàn

Kiểm tra	Tần suất
Creatinin huyết thanh	Lập lại trước khi điều trị. Hàng tuần trong tháng đầu tiên sau khi bắt đầu điều trị hay điều chỉnh (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 sau khi bắt đầu điều trị hay điều chỉnh (chuyển đổi công thức). Hàng tháng sau đó.
Protein niệu	Trước khi điều trị. Hàng tháng sau đó.
Các dấu hiệu chức năng ống thận (đường niệu ở những người không bị tiểu đường và nồng độ kali, phosphat, magie hoặc urat trong huyết thanh thấp, phosphat niệu, aminoacid niệu)	Khi cần
Transaminases, bilirubin, alkaline phosphatase huyết thanh	Trước khi điều trị. Mỗi 2 tuần trong tháng đầu tiên sau khi bắt đầu điều trị. Hàng tháng sau đó.
Thính giác và thị giác	Trước khi điều trị. Hàng năm sau đó.
Cân nặng cơ thể, chiều cao và sự phát triển giới tính	Trước khi điều trị. Hàng năm ở trẻ em.



Ở những bệnh nhân có tuổi thọ ngắn (ví dụ nguy cơ cao như hội chứng loạn sản tủy), đặc biệt là khi các bệnh đi kèm có thể làm tăng nguy cơ xảy ra các tác dụng phụ, hạn chế lợi ích của thuốc và có thể rủi ro. Do đó, không khuyến cáo điều trị bằng deferasirox ở những bệnh nhân này.

Cần thận trọng ở những bệnh nhân cao tuổi do tần suất xảy ra các phản ứng có hại cao hơn (đặc biệt là tiêu chảy).

Dữ liệu ở trẻ em mắc bệnh thalassemia không phụ thuộc truyền máu rất hạn chế. Do đó, cần theo dõi chặt chẽ deferasirox để phát hiện các phản ứng có hại và theo dõi gánh nặng sắt ở trẻ em. Ngoài ra, trước khi điều trị cho trẻ em bị quá tải sắt nặng mắc bệnh thalassemia không phụ thuộc truyền máu bằng deferasirox, bác sĩ cần lưu ý hiện tại vẫn chưa biết hậu quả của việc dùng lâu dài ở những bệnh nhân này.

Rối loạn tiêu hóa

Loét và xuất huyết đường tiêu hóa trên đã được báo cáo ở những bệnh nhân, bao gồm cả trẻ em và thanh thiếu niên, dùng deferasirox. Nhiều vết loét đã được quan sát thấy ở một số bệnh nhân (xem mục 4.8). Đã có báo cáo về các vết loét phức tạp với thủng đường tiêu hóa. Ngoài ra, đã có báo cáo về xuất huyết đường tiêu hóa gây tử vong, đặc biệt là ở những bệnh nhân cao tuổi mắc bệnh ác tính về huyết học và/hoặc số lượng tiểu cầu thấp. Bác sĩ và bệnh nhân nên cảnh giác với các dấu hiệu và triệu chứng của loét và xuất huyết đường tiêu hóa trong quá trình điều trị bằng deferasirox. Trong trường hợp loét hoặc xuất huyết đường tiêu hóa, nên ngừng dùng deferasirox và phải tiến hành đánh giá và điều trị bổ sung ngay lập tức. Cần thận trọng ở những bệnh nhân đang dùng deferasirox kết hợp với các chất có khả năng gây loét đã biết, chẳng hạn như NSAID, corticosteroid hoặc bisphosphonate đường uống, ở những bệnh nhân đang dùng thuốc chống đông và ở những bệnh nhân có số lượng tiểu cầu dưới $50.000/\text{mm}^3$ ($50 \times 10^9/l$).

Rối loạn da

Phát ban da có thể xuất hiện trong quá trình điều trị bằng deferasirox. Phát ban tự khỏi trong hầu hết các trường hợp. Khi cần phải ngừng điều trị, có thể bắt đầu lại điều trị sau khi phát ban đã khỏi, với liều thấp hơn, sau đó tăng liều dần dần. Trong những trường hợp nghiêm trọng, có thể bắt đầu lại điều trị kết hợp với dùng steroid đường uống trong thời gian ngắn. Đã có báo cáo về các phản ứng có hại nghiêm trọng trên da (SCAR) bao gồm hội chứng Stevens-Johnson (SJS), hoại tử biểu bì nhiễm độc (TEN) và phản ứng thuốc với tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS), có thể đe dọa tính mạng hoặc tử vong. Nếu nghi ngờ có bất kỳ SCAR nào, phải ngừng dùng deferasirox ngay lập tức và không được dùng lại. Vào thời điểm kê đơn, bệnh nhân cần được thông báo về các dấu hiệu và triệu chứng của phản ứng da nghiêm trọng và được theo dõi chặt chẽ.

Phản ứng quá mẫn

Các trường hợp phản ứng quá mẫn nghiêm trọng (như phản vệ và phù mạch) đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng deferasirox, với phản ứng khởi phát xảy ra ở phần lớn các trường hợp trong tháng đầu tiên điều trị. Nếu xảy ra các phản ứng này, nên ngừng dùng deferasirox và tiến hành can thiệp y tế thích hợp. Không nên dùng lại deferasirox ở những bệnh nhân đã từng bị phản ứng quá mẫn do nguy cơ sốc phản vệ.

Thị lực và thính lực

Rối loạn thính giác (giảm thính lực) và mắt (đục thủy tinh thể) đã được báo cáo. Kiểm tra thính giác và mắt (bao gồm soi đáy mắt) được khuyến cáo trước khi bắt đầu điều trị và sau đó theo các khoảng thời gian đều đặn (mỗi 12 tháng). Nếu phát hiện thấy rối loạn trong quá trình điều trị, có thể cân nhắc giảm liều hoặc ngừng thuốc.

Rối loạn máu

Đã có báo cáo sau khi đưa thuốc ra thị trường về tình trạng giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu hoặc giảm toàn thể huyết cầu (hoặc làm trầm trọng thêm tình trạng giảm tế bào máu) và tình trạng thiếu máu trầm trọng hơn ở những bệnh nhân được điều trị bằng deferasirox. Hầu hết những bệnh nhân này đều có các rối loạn huyết học từ trước thường liên quan đến suy tủy xương. Tuy



nhiên, không thể loại trừ vai trò góp phần hoặc làm trầm trọng thêm. Cần cân nhắc việc ngừng điều trị ở những bệnh nhân bị giảm tế bào máu không rõ nguyên nhân.

Thận trọng khác

Khuyến cáo theo dõi ferritin huyết thanh hàng tháng để đánh giá phản ứng của bệnh nhân với liệu pháp và tránh tình trạng thải sắt quá mức. Khuyến cáo giảm liều hoặc theo dõi chặt chẽ hơn chức năng thận và gan, và nồng độ ferritin huyết thanh trong thời gian điều trị với liều cao và khi nồng độ ferritin huyết thanh gần với phạm vi mục tiêu.

Nếu ferritin huyết thanh liên tục giảm xuống dưới 500 µg/l (trong tình trạng quá tải sắt do truyền máu) hoặc dưới 300 µg/l (trong các hội chứng thalassemia không phụ thuộc truyền máu), nên cân nhắc ngừng điều trị.

Kết quả xét nghiệm creatinin huyết thanh, ferritin huyết thanh và transaminase huyết thanh nên được ghi lại và đánh giá thường xuyên để biết xu hướng.

Trong hai nghiên cứu lâm sàng, sự phát triển về mặt giới tính và tăng trưởng của bệnh nhi được điều trị bằng deferasirox trong tối đa 5 năm không bị ảnh hưởng. Tuy nhiên, như một biện pháp phòng ngừa chung trong việc quản lý bệnh nhi bị quá tải sắt do truyền máu, cần theo dõi cân nặng, chiều cao và sự phát triển giới tính trước khi điều trị và theo định kỳ (mỗi 12 tháng).

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

Tá dược

Lactose: Nếu bệnh nhân được chẩn đoán có rối loạn dung nạp với một số loại đường nhất định, hãy hỏi ý kiến bác sĩ trước khi dùng thuốc này.

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

Thời kỳ mang 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. Như một biện pháp phòng ngừa, khuyến cáo không sử dụng FERONOCK trong khi mang thai trừ khi thật sự cần thiết.

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

Thời kỳ 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 FERONOCK.

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

FERONOCK 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.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

Tương tác thuốc

Thức ăn: Nồng độ Cmax của viên nén bao phim deferasirox tăng lên (29%) khi dùng với bữa ăn giàu chất béo. Viên nén bao phim FERONOCK có thể dùng lúc dạ dày rỗng hoặc với bữa ăn nhẹ, tốt hơn vào cùng thời điểm mỗi ngày.

Tác nhân gây giảm tiếp xúc deferasirox toàn thân



Deferasirox chuyển hóa dựa vào enzym UGT. Nghiên cứu trên bệnh nhân tình nguyện khỏe mạnh cho thấy dùng đồng thời deferasirox (liều đơn 30 mg/kg, dạng viên nén phân tán) và chất gây cảm ứng UGT mạnh, rifampicin, (liều lặp lại 600 mg/ngày) dẫn đến giảm tiếp xúc deferasirox 44% (90% CI: 37% - 51%). Do đó, việc sử dụng đồng thời deferasirox với chất gây cảm ứng UGT mạnh (ví dụ: rifampicin, carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, ritonavir) có thể làm giảm hiệu quả của deferasirox. Cần theo dõi nồng độ ferritin huyết thanh của bệnh nhân trong và sau khi kết hợp, và điều chỉnh liều deferasirox nếu cần.

Cholestyramine: Dùng đồng thời với acid mật có thể làm giảm hiệu quả có ý nghĩa nồng độ deferasirox trong một nghiên cứu về cơ chế để xác định mức độ lặp lại chu trình ruột-gan.

Midazolam và các tác nhân 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%. 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 hormon, bepridil, ergotamine).

Repaglinide và các tác nhân chuyển hóa bởi CYP2C8: Trong một nghiên cứu trên người tình nguyện khỏe mạnh, dùng đồng thời viên nén phân tán deferasirox dưới dạng thuốc ức chế trung bình CYP2C8 (30 mg/kg/ngày, trong vòng 4 ngày) với repaglinide là cơ chất của CYP2C8 (liều đơn 0,5 mg), đã làm tăng AUC của repaglinide khoảng 2,3 lần và làm tăng C_{max} của repaglinide khoảng 62%. Vì tương tác chưa được xác định với liều cao hơn 0,5 mg đối với repaglinide, nên tránh sử dụng đồng thời deferasirox với repaglinide. Nếu sự kết hợp này cần thiết, nên theo dõi cẩn thận về lâm sàng và đường huyết. Không thể loại trừ tương tác giữa deferasirox và các cơ chất CYP2C8 khác như paclitaxel.

Theophylline và các tác nhân chuyển hóa bởi CYP1A2: Trong một nghiên cứu trên người tình nguyện khỏe mạnh, dùng đồng thời viên nén phân tán dưới dạng thuốc ức chế CYP1A2 (liều lặp lại 30 mg/kg/ngày và theophylline là cơ chất của CYP1A2 (liều đơn 120 mg) đã dẫn đến tăng AUC của theophyllin đến 84% (90% CI: 73% to 95%). C_{max} không bị ảnh hưởng, nhưng dự kiến C_{max} của theophyllin sẽ tăng khi dùng liều kéo dài. Do đó, không khuyến cáo sử dụng đồng thời deferasirox với theophyllin. Nếu sử dụng đồng thời deferasirox và theophyllin, cần cân nhắc theo dõi nồng độ theophyllin và giảm liều theophyllin. Không thể loại trừ tương tác giữa deferasirox và các cơ chất CYP1A2 khác. Đối với các chất được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP1A2 và có chỉ số điều trị hẹp (ví dụ clozapin, tizanidin), khuyến nghị tương tự như theophyllin.

Thông tin khác:

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 bisphosphonate 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.

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

Tương kỵ

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

Rất thường gặp, ADR > 1/100

Rối loạn thận và hệ tiết niệu: Tăng creatinine máu



Thường gặp, 1/100 < ADR < 1/10

Rối loạn hệ thần kinh: Đau đầu

Rối loạn tiêu hóa: Tiêu chảy, táo bón, nôn, buồn nôn, đau bụng, sinh bụng, khó tiêu.

Rối loạn gan mật: Tăng transaminase

Rối loạn da và mô dưới da: Phát ban, ngứa

Rối loạn thận và hệ tiết niệu: Đạm niệu

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Rối loạn tâm thần: Lo lắng, rối loạn giấc ngủ

Rối loạn hệ thần kinh: Chóng mặt

Rối loạn ở mắt: Đục thủy tinh thể, bệnh hoàng điểm

Rối loạn tai và tiền đình: Điếc

Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất: Đau thanh quản

Rối loạn tiêu hóa: Xuất huyết tiêu hóa, loét dạ dày (đa điểm), loét tá tràng, viêm dạ dày

Rối loạn gan mật: Viêm gan, sỏi mật

Rối loạn da và mô dưới da: Rối loạn sắc tố

Rối loạn thận và hệ tiết niệu: Rối loạn ống thận (hội chứng Fanconi mắc phải), đường niệu

Rối loạn chung và tình trạng cơ thể: Nóng ruột, phù nề, mệt mỏi

Hiếm gặp, 1/10,000 < ADR < 1/1,000

Rối loạn mắt: Viêm dây thần kinh thị giác

Rối loạn tiêu hóa: Viêm thực quản

Rối loạn da và mô dưới da: Phản ứng thuốc với tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS)

Không rõ tần suất

Máu và hệ bạch huyết: Thiếu máu bất sản, giảm tiểu cầu, thiếu máu trầm trọng hơn, giảm bạch cầu.

Miễn dịch: Phản ứng quá mẫn (bao gồm phản ứng phản vệ và phù mạch).

Rối loạn dinh dưỡng và chuyển hóa: Nhiễm toan chuyển hóa

Rối loạn tiêu hóa: Thủng đường tiêu hóa, viêm tụy cấp

Rối loạn gan mật: Suy gan

Rối loạn da và mô dưới da: hội chứng Stevens-Johnson, viêm mạch quá mẫn, mày đay, ban đỏ đa dạng, rụng tóc, hoại tử biểu bì nhiễm độc (TEN)

Rối loạn thận và tiết niệu: Suy thận cấp, viêm ống kẽ thận, sỏi thận, hoại tử ống thận

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

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Các dấu hiệu ban đầu của quá liều cấp tính là các tác dụng 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 men gan và creatinin tăng lên và hồi phục sau khi ngừng điều trị. Một liều duy nhất 90 mg/kg được dùng nhằm đã dẫn đến hội chứng Fanconi, hội chứng này đã tự khỏi sau khi điều trị.

Không có thuốc giải độc đặc hiệu cho deferasirox. Các quy trình chuẩn để xử lý quá liều có thể được chỉ định cũng như điều trị triệu chứng, tùy theo tình trạng y khoa.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý điều trị: Thuốc tạo phức sắt, mã ATC: V03AC03



Cơ chế: Deferasirox là một tác nhân chelat hóa có hoạt tính dùng đường uống có tính chọn lọc cao đối với sắt III. Nó là một phân tử 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 hằng định trong huyết thanh của những kim loại này.

Tác dụng dược lý: Trong một nghiên cứu về chuyển hóa đối với cân bằng sắt trên những bệnh nhân bị bệnh thiếu máu Thalassaemia bị quá thừa sắt, Deferasirox với các liều hàng ngày 10, 20 và 40 mg/kg đã tạo ra sự bài tiết sắt thực sự trung bình là 0.119 mg sắt/kg thể trọng/ngày đối với liều 10 mg/kg, 0.329 mg sắt/kg thể trọng/ngày đối với liều 20 mg/kg và 0.445 mg sắt/kg thể trọng/ngày đối với liều 40 mg/kg.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Deferasirox được hấp thu sau khi dùng đường uống với thời gian đạt được nồng độ cao nhất trong huyết tương (Tmax) trung bình khoảng 1.5-4 giờ. Nồng độ đỉnh (Cmax) và AUC của deferasirox gần như tăng tuyến tính với liều dùng sau khi dùng liều đơn dưới điều kiện ổn định của bệnh nhân. Sự phơi nhiễm với deferasirox tăng lên bởi chỉ số tích lũy 1.3-2.3 sau khi dùng liều đa. Sinh khả dụng tuyệt đối (diện tích dưới đường cong nồng độ – AUC) của viên nén Deferasirox khoảng 70% so với một liều tiêm tĩnh mạch. Sinh khả dụng (AUC) của deferasirox tăng lên một cách biến đổi khi dùng với thức ăn.

Phân bố

Deferasirox gắn mạnh vào protein huyết tương (99%), hầu như duy nhất là albumin huyết thanh. Tỷ lệ deferasirox giữ trong tế bào máu là 5% ở người. Thể tích phân bố đối với tình trạng ổn định (Vss) của deferasirox khoảng 14.37 ± 2.69 L ở người lớn.

Chuyển hóa

Glucuronide hóa là đường chuyển hóa chính đối với deferasirox, sau đó bài tiết qua mật. Sự khử liên hợp các glucuronide ở ruột và tái hấp thu sau đó (chu trình gan-ruột) có thể xảy ra. Deferasirox chủ yếu được glucuronide hóa bởi UGT1A1 và với một mức độ ít hơn bởi UGT1A3. Sự chuyển hóa deferasirox qua sự dị hóa CYP450 (oxy hóa) dường như rất ít ở người (khoảng 8%).

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 nó qua thận rất ít (8% liều dùng). Thời gian bán thải (t1/2) trung bình từ 8 đến 16 giờ.

Các đặc tính trên bệnh nhân

Trẻ em:

Sự lưu giữ thuốc toàn thể ở thiếu niên (12 đến ≤ 17 tuổi) và trẻ em (2 đến < 12 tuổi) với deferasirox sau khi dùng đơn liều và đa liều thì thấp hơn so với ở bệnh nhân người lớn. Ở trẻ em dưới 6 tuổi sự lưu giữ thuốc thấp hơn khoảng 50% so với người lớn. Vì liều dùng được điều chỉnh cho từng bệnh nhi tùy theo đáp ứng nên không có khả năng có các hậu quả trên lâm sàng.

Giới tính:

Phụ nữ có độ thanh thải biểu kiến trung bình của deferasirox thấp hơn (17.5%) so với nam giới. Vì liều dùng được điều chỉnh cho từng bệnh nhân tùy theo đáp ứng nên không có khả năng có các hậu quả trên lâm sàng.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 5 vỉ x 10 viên.



ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Bảo quản nơi khô mát, dưới 30°C.

HẠN DÙNG

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC

Tiêu chuẩn cơ sở.

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

INVENTIA HEALTHCARE LIMITED

Địa chỉ: F1-F1/1-F75/1, Additional Ambernath, M.I.D.C, Ambernath (East), Thane 421 506, Maharashtra State, Ấn Độ.

