



TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Khuyến cáo:

- Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
- Để xa tầm tay trẻ em
- Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc
- Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

1. Thành phần công thức thuốc:

Thành phần dược chất: Deferasirox 360 mg

Thành phần tá dược.....vừa đủ 1 viên

(Microcrystalline cellulose (Avicel M101), Maize starch, Povidone K30, Poloxamer 188, Colloidal silicon dioxide, Sodium starch glycolate, Croscarmellose sodium, Magnesium stearate, Hydroxypropyl methylcellulose 606, Polyethylene glycol 6000, Titanium dioxide, Talc, Brilliant blue).

2. Dạng bào chế: Viên nén bao phim

Mô tả sản phẩm:

NOCOPPA 360: Viên nén dài, hai mặt trơn, bao phim màu xanh, cạnh và thành viên lành lặn.

3. Chỉ định:

- Điều trị tình trạng thừa sắt mạn tính do truyền máu thường xuyên (lượng hồng cầu truyền ≥ 7 ml/kg/tháng) ở bệnh nhân từ 6 tuổi trở lên mắc thalassaemia beta thể nặng.
- Điều trị tình trạng thừa sắt mạn tính do truyền máu khi chống chỉ định hoặc không phù hợp dùng deferoxamin cho những bệnh nhân sau:
 - Trẻ em từ 2 - 5 tuổi mắc thalassaemia beta thể nặng thừa sắt do truyền máu thường xuyên (lượng hồng cầu truyền ≥ 7 ml/kg/tháng).
 - Người lớn và trẻ em ≥ 2 tuổi mắc thalassaemia thể nặng thừa sắt do truyền máu không thường xuyên (lượng hồng cầu truyền < 7 ml/kg/tháng).
 - Người lớn và trẻ em ≥ 2 tuổi có tình trạng thiếu máu khác (không phải là thalassaemia beta thể nặng).
- Điều trị tình trạng thừa sắt mạn tính cần phải áp dụng liệu pháp tạo phức chelat ở những bệnh nhân ≥ 10 tuổi mắc thalassaemia không phụ thuộc vào truyền máu mà chống chỉ định hoặc không phù hợp để dùng deferoxamin.

4. Liều dùng, cách dùng:

4.1 Liều dùng

Khuyến cáo nên bắt đầu điều trị sau khi truyền khoảng 20 đơn vị khối hồng cầu (khoảng 100 ml/kg) hoặc khi có bằng chứng theo dõi trên lâm sàng cho thấy bệnh nhân có tình trạng thừa sắt mạn tính (như ferritin huyết thanh $> 1000 \mu\text{g/l}$). Liều dùng phải được tính toán và làm tròn đến hàm lượng gần nhất của cả viên thuốc chứa deferiasirox.

Mục tiêu điều trị của liệu pháp tạo phức chelat là loại bỏ lượng sắt đã nạp vào cơ thể trong quá trình truyền máu và làm giảm lượng sắt đang dư thừa trong cơ thể.

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

Dạng viên nén bao phim có sinh khả dụng cao hơn so với dạng viên nén phân tán. Nếu chuyển từ dùng viên nén phân tán sang dạng viên nén bao phim, liều của viên nén bao phim cần giảm khoảng 30% so với liều của viên nén phân tán và làm tròn đến hàm lượng gần nhất của cả viên thuốc chứa deferasirox.

	Dạng viên nén bao phim/ thuốc cốm	Viên nén phân tán	Truyền máu		Ferritin huyết thanh
Liều khởi đầu	14 mg/kg/ngày	20 mg/kg/ngày	Sau khi truyền 20 đơn vị khối hồng cầu (khoảng 100 mg/kg)	Hoặc	> 1000 µg/l
Liều khởi đầu thay thế	21 mg/kg/ngày	30 mg/kg/ngày	> 14 ml/kg/tháng khối hồng cầu (khoảng > 4 đơn vị khối hồng cầu/tháng đối với người lớn)		
	7 mg/kg/ngày	10 mg/kg/ngày	< 7 ml/kg/tháng khối hồng cầu (khoảng < 2 đơn vị khối hồng cầu/tháng đối với người lớn)		
Đối với bệnh nhân kiểm soát tốt bằng deferoxamin	1/3 liều deferoxamin	½ liều deferoxamin			
Theo dõi					Hàng tháng
Khoảng mục tiêu					500 – 1000 µg/l
Các bước hiệu chỉnh liều (mỗi 3-6 tháng)	Tăng liều				> 2500 µg/l
	3,5 - 7 mg/kg/ngày, tối đa là 28 mg/kg/ngày	5 - 10 mg/kg/ngày, tối đa là 40 mg/kg/ngày			

	Dạng viên nén bao phim/ thuốc cốm	Viên nén phân tán	Truyền máu		Ferritin huyết thanh
	Giảm liều				
	3,5 - 7 mg/kg/ngày	5 - 10 mg/kg/ngày			< 2500 µg/l
	Ở bệnh nhân được điều trị với liều > 21 mg/kg/ngày	Ở bệnh nhân được điều trị với liều > 30 mg/kg/ngày			
	- Khi đạt mục tiêu điều trị				500 – 1000 µg/l
Liều tối đa	28 mg/kg/ngày	40 mg/kg/ngày			
Cân nhắc ngừng thuốc					< 500 µg/l

Liều khởi đầu khuyến cáo hàng ngày đối với dạng viên nén bao phim là 14 mg/kg thể trọng.

Có thể cân nhắc dùng liều khởi đầu hàng ngày 21 mg/kg cho bệnh nhân cần giảm lượng sắt dư thừa trong cơ thể, đồng thời đang được truyền khối hồng cầu > 14 mg/kg/tháng (khoảng > 4 đơn vị khối hồng cầu/tháng đối với người lớn).

Có thể cân nhắc dùng liều khởi đầu hàng ngày 7 mg/kg cho bệnh nhân cần giảm lượng sắt dư thừa trong cơ thể, đồng thời đang được truyền khối hồng cầu < 7 mg/kg/tháng (khoảng < 2 đơn vị khối hồng cầu/tháng đối với người lớn). Phải theo dõi đáp ứng của bệnh nhân và cân nhắc tăng liều nếu không đạt hiệu quả đầy đủ.

Đối với bệnh nhân đã kiểm soát tốt bằng deferoxamin, cân nhắc dùng liều khởi đầu deferasirox dạng viên nén bao phim là 1/3 liều deferoxamin (ví dụ một bệnh nhân đang dùng deferoxamin 40 mg/kg/ngày trong 5 ngày/tuần (hoặc tương đương) được chuyển sang dùng deferasirox dạng viên nén bao phim liều khởi đầu hàng ngày là 14 mg/kg/ngày). Khi liều dùng tính toán được < 14 mg/kg thể trạng, phải theo dõi đáp ứng của bệnh nhân và tăng liều nếu không đạt hiệu quả điều trị.

Hiệu chỉnh liều

Khuyến cáo theo dõi nồng độ ferritin huyết thanh mỗi tháng và hiệu chỉnh liều deferasirox khi cần thiết mỗi 3 – 6 tháng dựa vào xu hướng của nồng độ ferritin trong huyết thanh. Có thể tăng liều từng bước mỗi 3,5 – 7 mg/kg và cá thể hóa theo khả năng đáp ứng của từng bệnh nhân và mục tiêu điều trị (dùng trị hay giảm lượng sắt dư thừa). Ở bệnh nhân không được kiểm soát tốt với liều 21 mg/kg thể trạng (ví dụ như khi nồng độ ferritin huyết thanh > 2500 µg/l dai dẳng và không có xu hướng giảm theo thời gian), cân nhắc tăng liều lên đến 28 mg/kg thể trạng. Dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả dài hạn từ các nghiên cứu lâm sàng dùng deferasirox dạng viên nén phân tán liều > 30 mg/kg chưa đầy đủ (264 bệnh nhân đã được theo dõi trong thời gian trung bình là 1 năm sau khi tăng liều). Nếu chỉ kiểm soát được rất kém tình trạng hemosiderin khi dùng liều 21 mg/kg, việc

tăng thêm liều (tối đa là 28 mg/kg) có thể không đạt được hiệu quả như mong muốn và nên cân nhắc phương án điều trị khác. Nếu tình trạng của bệnh nhân không được kiểm soát ở liều > 21 mg/kg, không nên tiếp tục dùng mức liều này và cân nhắc phương án điều trị khác khi có thể. Không khuyến cáo dùng liều > 28 mg/kg do kinh nghiệm về việc áp dụng liều dùng này còn hạn chế.

Ở bệnh nhân dùng liều 21 mg/kg, cân nhắc giảm liều từng bước mỗi 3,5 – 7 mg/kg khi tình trạng của bệnh nhân được kiểm soát (ví dụ như khi nồng độ ferritin < 2500 µg/l trong thời gian dài và có xu hướng giảm theo thời gian). Ở bệnh nhân có nồng độ ferritin huyết thanh đạt như mục tiêu điều trị (thường trong khoảng 500 – 1000 µg/l), cân nhắc giảm liều từng bước mỗi 3,5 – 7 mg/kg để duy trì nồng độ ferritin huyết thanh trong khoảng mục tiêu điều trị và để giảm thiểu nguy cơ của liệu pháp tạo phức chelat. Nếu nồng độ ferritin huyết thanh giảm đến < 500 µg/l, cân nhắc ngừng dùng thuốc.

Hội chứng thalassaemia không phụ thuộc vào truyền máu

Chỉ áp dụng liệu pháp tạo phức chelat khi có bằng chứng thừa sắt (nồng độ sắt trong gan LIC (*liver iron concentration*) ≥ 5 mg sắt nguyên tố/g hoặc nồng độ ferritin huyết thanh dai dẳng > 800 µg/l. Việc đo nồng độ thuốc trong gan là phương pháp được ưu tiên để xác định tình trạng thừa sắt và nên áp dụng phương pháp này khi có thể. Cần thận trọng khi dùng liệu pháp tạo phức chelat nhằm giảm thiểu nguy cơ từ việc tạo phức chelat quá mức ở tất cả bệnh nhân.

Dạng viên nén bao phim có sinh khả dụng cao hơn so với dạng viên nén phân tán. Nếu chuyển từ dùng viên nén phân tán sang dạng viên nén bao phim, liều của viên nén bao phim cần giảm khoảng 30% so với liều của viên nén phân tán và làm tròn đến hàm lượng gần nhất của cả viên thuốc chứa deferasirox.

Liều khuyến cáo dành cho bệnh nhân mắc hội chứng thalassaemia không phụ thuộc vào truyền máu

	Dạng viên nén bao phim/ thuốc cốm	Dạng 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 sắt/g (khối lượng khô)	Hoặc	> 800 µg/l
Theo dõi					Hàng tháng
Các bước hiệu chỉnh liều (mỗi 3 - 6 tháng)	Tăng liều		≥ 7 mg sắt/g (khối lượng khô)	Hoặc	> 2000 µg/l
	3,5 – 7 mg/kg/ngày	5 – 10 mg/kg/ngày			
	Giảm liều		< 7 mg sắt/g (khối lượng khô)	Hoặc	≤ 2000 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			
	Đối với người lớn		Không đánh giá	và	$\leq 2000 \mu\text{g/l}$
	Đối với trẻ em				
Ngừng thuốc			< 3 mg sắt/g (khối lượng khô)	Hoặc	< 300 $\mu\text{g/l}$
Tái điều trị			Không khuyến cáo		

Bắt đầu điều trị

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

Hiệu chỉnh liều

Khuyến cáo theo dõi nồng độ ferritin huyết thanh mỗi tháng nhằm đánh giá đáp ứng của bệnh nhân và giảm thiểu nguy cơ tạo phức chelat quá mức. Sau mỗi 3 – 6 tháng điều trị, cân nhắc tăng liều từng bước mỗi 3,5 – 7 mg/kg nếu $\text{LIC} \geq 7 \text{ mg/ sắt/g}$ (khối lượng khô), hoặc nếu nồng độ ferritin huyết thanh dai dẳng $> 2000 \mu\text{g/l}$ và không có xu hướng giảm trong khi bệnh nhân dung nạp thuốc tốt. Không khuyến cáo dùng liều $> 14 \text{ mg/kg}$ do chưa đủ kinh nghiệm về việc dùng mức liều này ở bệnh nhân mắc hội chứng thalassaemia không phụ thuộc vào truyền máu.

Bệnh nhân chưa được đánh giá LIC và nồng độ ferritin huyết thanh $\leq 2000 \mu\text{g/l}$ không nên dùng liều quá 7 mg/kg.

Đối với bệnh nhân được tăng liều lên đến $> 7 \text{ mg/kg}$, khuyến cáo giảm liều xuống đến $\leq 7 \text{ mg/kg}$ khi $\text{LIC} < 7 \text{ mg sắt/g}$ (khối lượng khô) hoặc khi nồng độ ferritin huyết thanh $\leq 2000 \mu\text{g/l}$.

Ngừng điều trị

Khi đạt mục tiêu về nồng độ sắt trong cơ thể ($\text{LIC} < 3 \text{ mg sắt/kg}$ (khối lượng khô) hoặc nồng độ ferritin huyết thanh $< 300 \mu\text{g/l}$), nên ngừng điều trị. Chưa có dữ liệu về việc tái điều trị cho bệnh nhân tăng tích lũy sắt sau khi đạt mục tiêu nồng độ sắt trong cơ thể, do đó không khuyến cáo tái điều trị.

Đối tượng đặc biệt

Người cao tuổi (≥ 65 tuổi)

Liều khuyến cáo dành cho người cao tuổi không có sự thay đổi. Trong các thử nghiệm lâm sàng, bệnh nhân cao tuổi có tần suất cao hơn gặp phải các tác dụng không mong muốn so với người trẻ tuổi (đặc biệt là tình trạng tiêu chảy). Cần theo dõi chặt chẽ về các tác dụng không mong muốn khi hiệu chỉnh liều.

Trẻ em

Thừa sắt do truyền máu

Liều khuyến cáo dành cho trẻ từ 2-17 tuổi có tình trạng thừa sắt do truyền máu giống như liều dành cho người lớn. Khuyến cáo theo dõi nồng độ ferritin huyết thanh mỗi tháng để đánh giá đáp ứng điều trị của bệnh nhân và nhằm tối thiểu nguy cơ tạo phức chelat quá mức. Cần tính toán lại liều dùng khi cân nặng của trẻ thay đổi theo thời gian.

Ở trẻ 2-5 tuổi thừa sắt do truyền máu, nồng độ thuốc thấp hơn so với người lớn. Do đó, nhóm bệnh nhân này cần dùng liều cao hơn so với liều dành cho người lớn. Tuy nhiên, liều khởi đầu giống liều dành cho người lớn, liều tiếp theo cần được cá thể hóa.

Hội chứng thalassaemia không phụ thuộc vào truyền máu

Ở trẻ em mắc hội chứng thalassaemia không phụ thuộc vào truyền máu, không nên dùng liều quá 7 mg/kg. Ở những bệnh nhân này, cần theo dõi chặt chẽ LIC và ferritin huyết tương để tránh tình trạng tạo phức chelat quá mức. Ngoài ra, cần đánh giá nồng độ ferritin huyết thanh mỗi tháng, LIC mỗi 3 tháng khi nồng độ ferritin huyết thanh $\leq 800 \mu\text{g/l}$.

Trẻ em ≤ 23 tháng tuổi:

Tính an toàn và hiệu quả của deferasirox ở trẻ ≤ 23 tháng tuổi chưa được biết.

Suy thận

Chưa có nghiên cứu về việc sử dụng deferasirox trên bệnh nhân suy thận. Chống chỉ định dùng thuốc này cho bệnh nhân suy thận có giá trị ước tính $\text{Cl}_{\text{cr}} < 60 \text{ ml/phút}$.

Suy gan

Không khuyến cáo dùng deferasirox cho bệnh nhân suy gan nặng (Child-Pugh C). Ở bệnh nhân suy gan vừa (Child-Pugh B), cân nhắc giảm liều sau khi đã tăng liều 50%, và thuốc phải được dùng thận trọng ở những bệnh nhân này. Cần theo dõi chức năng cho mọi bệnh nhân gan trước khi điều trị, mỗi 2 tuần trong tháng điều trị đầu tiên, tiếp sau đó là mỗi tháng.

4.2 Cách dùng

Dùng đường uống. Nuốt nguyên viên thuốc cùng với nước.

Đối với bệnh nhân khó nuốt nguyên viên thuốc, có thể chia nhỏ viên và trộn với thức ăn mềm (như sữa chua). Phải dùng hết phần thuốc đã trộn này ngay.

Nên uống thuốc 1 lần/ngày chọn cùng thời điểm giữa các ngày dùng thuốc. Có thể dùng thuốc khi đói hoặc cùng với bữa ăn nhẹ.

Nếu bệnh nhân quên dùng thuốc

Nếu bệnh nhân quên dùng 1 liều thuốc, bỏ qua liều đã quên và uống liều tiếp theo như bình thường. Không uống gấp đôi liều để bù cho liều đã quên.

Nếu uống thuốc quá liều

Nếu uống quá liều, bệnh nhân cần báo ngay cho bác sĩ hoặc đến ngay bệnh viện. Cần cho bác sĩ biết thuốc mà bệnh nhân đã uống quá liều. Bệnh nhân có thể cần được can thiệp y tế ngay. Có thể xảy ra các tác dụng không mong muốn như đau bụng, tiêu chảy, buồn nôn, nôn, chức năng thận hoặc gan có thể bị ảnh hưởng nghiêm trọng.

5. Chống chỉ định:

- Quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc
- Kết hợp với các liệu pháp tạo phức chelat khác (do tính an toàn của việc kết hợp này chưa được biết).
- Bệnh nhân có $\text{Cl}_{\text{cr}} < 60 \text{ ml/phút}$.

6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

Chức năng thận

Deferasirox đã được nghiên cứu trên bệnh nhân có creatinin huyết tương nằm trong khoảng bình thường.

Trong các thử nghiệm lâm sàng, sự tăng creatinin huyết tương $> 33\%$ được đo trong 2 lần liên tiếp, đôi khi nằm trên mức giới hạn bình thường, đã xảy ra ở khoảng 36% bệnh nhân. Điều này phụ thuộc vào liều dùng. Khoảng 2/3 bệnh nhân có nồng độ creatinin huyết tương tăng về mức bình thường mà không cần hiệu chỉnh liều. Trong 1/3 bệnh nhân còn lại, creatinin huyết tương tăng không hồi phục khi giảm liều hay ngừng thuốc. Trong một số trường hợp, giá trị creatinin huyết tương chỉ ổn định sau khi giảm liều. Một số trường hợp suy thận cấp đã được báo cáo sau khi dùng thuốc deferasirox. Trong một số trường hợp, sự giảm chức năng thận dẫn đến suy thận cần được chạy thận tạm thời hoặc vĩnh viễn.

Nguyên nhân của sự tăng creatinin huyết tương chưa được giải thích. Do đó, cần đặc biệt chú ý theo dõi nồng độ creatinin huyết tương ở bệnh nhân đang dùng đồng thời các thuốc gây giảm chức năng thận, và ở bệnh nhân đang dùng deferasirox liều cao và/hoặc có mức độ truyền máu thấp ($< 7 \text{ ml/kg/tháng}$ khối hồng cầu, hay < 2 đơn vị khối hồng cầu/tháng đối với người lớn). Trong khi đó, không có sự tăng tác dụng không mong muốn trên thận sau khi tăng liều deferasirox dạng viên phân tán lên đến 30 mg/kg trong các nghiên cứu lâm sàng, sự tăng nguy cơ xảy ra tác dụng không mong muốn trên thận đối với dạng viên nén bao phim với liều $> 21 \text{ mg/kg}$ không được loại trừ.

Khuyến cáo đánh giá nồng độ creatinin huyết tương 2 lần trước khi bắt đầu điều trị. Nên theo dõi nồng độ creatinin huyết thanh, độ thanh thải creatinin (ước tính dựa vào công thức Cockcroft-Gault hoặc công thức MDRD đối với người lớn và công thức Schwartz đối với trẻ em) và/hoặc nồng độ cystatin C trong huyết tương trước khi điều trị, mỗi tuần trong tháng điều trị đầu tiên và khi thay đổi liều/dạng bào chế. Bệnh nhân đã có bệnh thận từ trước hoặc đang dùng thuốc gây ảnh hưởng đến chức năng thận có nguy cơ cao hơn gặp phải biến chứng. Cần bù đủ nước cho bệnh nhân tiêu chảy hoặc nôn.

Đã có báo cáo về tình trạng nhiễm toan chuyển hóa khi điều trị bằng deferasirox. Tình trạng này xảy ra chủ yếu ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận, mắc bệnh lý ống thận (hội chứng Fanconi) hoặc tiêu chảy, hoặc có tình trạng mất cân bằng acid-base. Cần theo dõi cân bằng acid-base trên lâm sàng đối với những bệnh nhân này. Cần nhắc ngừng dùng deferasirox nếu bệnh nhân nhiễm toan chuyển hóa.

Đã có báo cáo về các trường hợp nặng của bệnh lý ống thận (như hội chứng Fanconi) và suy thận liên quan đến thay đổi nhận thức ở bệnh nhân mắc bệnh não do tăng amoniac máu ở bệnh nhân được điều trị bằng deferasirox, chủ yếu là trẻ em. Khuyến cáo nên xem xét bệnh não do tăng amoniac máu và đo nồng độ amoniac máu ở những bệnh nhân có những thay đổi về tâm thần không rõ nguyên nhân trong khi điều trị bằng deferasirox.

Hiệu chỉnh liều và ngừng điều trị khi theo dõi chức năng thận của bệnh nhân:

	Creatinin huyết thanh		Độ thanh thải creatinin
Trước khi bắt đầu điều trị	2 lần	và	1 lần
Chống chỉ định			$< 60 \text{ ml/phút}$
Theo dõi			
Tháng điều trị đầu tiên hoặc khi hiệu chỉnh liều/thay đổi dạng bào chế	Mỗi tuần	và	Mỗi tuần

Tiếp sau đó	Mỗi tháng	và	Mỗi tháng
Giảm liều 7 mg/kg/ngày (dạng viên nén bao phim), nếu các thông số đánh giá chức năng thận sau được đánh giá sau 2 lần khám liên tiếp và không thể quy cho các nguyên nhân khác			
Người lớn	> 33% so với giá trị trung bình trước khi điều trị	và	Giảm đến dưới mức giới hạn bình thường (< 90 ml/phút)
Trẻ em	> mức giới hạn trên bình thường	và/ hoặc	Giảm đến dưới mức giới hạn bình thường (< 90 ml/phút)
Sau khi giảm liều, ngừng điều trị nếu			
Người lớn và trẻ em	Tăng liên tục > 33% so với giá trị trung bình trước khi điều trị	và/ hoặc	Giảm đến dưới mức giới hạn bình thường (< 90ml/phút)
Có thể tái điều trị hay không phụ thuộc vào tình trạng lâm sàng của từng bệnh nhân. Có thể cân nhắc giảm liều hoặc ngừng điều trị nếu xảy ra những dấu hiệu bất thường về chức năng ống thận và/hoặc có biểu hiện trên lâm sàng: - Protein niệu (nên xét nghiệm trước khi điều trị và mỗi tháng sau khi bắt đầu điều trị) - Glucose niệu không phải do đái tháo đường và nồng độ trong huyết thanh của kali, phosphat, magnesi hoặc urat thấp; phosphat niệu, amino acid niệu (cần theo dõi nếu cần thiết). Bệnh lý ống thận được báo cáo chủ yếu ở trẻ em và thiếu niên mắc hội chứng thalassaemia được điều trị bằng deferasirox. Bệnh nhân cần được thăm khám bởi bác sĩ chuyên khoa về thận và tiến hành các xét nghiệm đặc hiệu (như sinh thiết) nếu xảy ra tình trạng sau đây mặc dù đã giảm liều hoặc ngừng dùng deferasirox: - Creatinin huyết thanh vẫn tăng đáng kể, liên tục, và - Những bất thường về các chỉ số đánh giá chức năng thận khác vẫn còn dai dẳng (như protein niệu, hội chứng Fanconi).			

Chức năng gan

Sự tăng nồng độ enzym gan đã được quan sát thấy ở bệnh nhân được điều trị bằng deferasirox. Đã có báo cáo về các trường hợp suy gan, trong đó có trường hợp đã tử vong. Các trường hợp nặng có thay đổi về nhận thức ở bệnh nhân mắc bệnh não do tăng amoniac máu quá mức có thể xảy ra ở những bệnh nhân được điều trị bằng deferasirox, đặc biệt là ở trẻ em. Khuyến cáo cân nhắc bệnh não do tăng amoniac máu cũng như đo nồng độ amoniac máu ở bệnh nhân có thay đổi về tâm thần chưa rõ nguyên nhân khi đang dùng deferasirox. Đảm bảo bù đủ nước cho bệnh nhân giảm thể tích tuần hoàn (như tiêu chảy, nôn), đặc biệt là ở trẻ em ốm nặng. Hầu hết các báo cáo về suy gan xảy ra ở những bệnh nhân đã mắc bệnh nặng từ trước, bao gồm xơ gan từ trước. Tuy nhiên, không thể loại trừ vai trò của deferasirox như một yếu tố góp phần hoặc làm nặng thêm.

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

Xét nghiệm	Tần suất
Creatinin huyết thanh	2 lần trước khi điều trị. Mỗi tuần trong tháng điều trị đầu tiên hoặc sau khi hiệu chỉnh liều/thay đổi dạng bào chế. Sau đó, tiến hành làm xét nghiệm mỗi tháng.
Độ thanh thải creatinin và/hoặc cystatin C huyết tương	Trước khi điều trị. Mỗi tuần trong tháng điều trị đầu tiên hoặc sau khi hiệu chỉnh liều/thay đổi dạng bào chế. Sau đó, tiến hành làm xét nghiệm mỗi tháng.
Protein niệu	Trước khi điều trị. Mỗi tháng sau khi bắt đầu điều trị.
Các xét nghiệm về chức năng ống thận (như glucose niệu ở bệnh nhân không bị đái tháo đường và có nồng độ kali, phosphat, magnesium hoặc urat huyết thanh thấp, phosphat niệu, amino acid niệu)	Khi cần thiết
Transaminase huyết thanh, bilirubin, alkaline phosphatase	Trước khi điều trị. Mỗi 2 tuần trong tháng điều trị đầu tiên. Sau đó, tiến hành làm xét nghiệm mỗi tháng.
Xét nghiệm về thính giác và thị giác	Trước khi điều trị. Sau đó, tiến hành làm xét nghiệm mỗi năm.
Thể trọng, chiều cao và sự phát triển về giới tính	Trước khi điều trị. Sau đó, tiến hành làm xét nghiệm mỗi năm.

Ở những bệnh nhân được cho là có tuổi thọ thấp (như bệnh nhân có nguy cơ cao bị hội chứng loạn sản tủy), đặc biệt là khi có bệnh mắc kèm có thể làm tăng nguy cơ gây ra tác dụng không mong muốn, lợi ích điều trị của deferasirox bị hạn chế và có thể gây ra nguy cơ cao hơn. Không khuyến cáo dùng deferasirox cho những bệnh nhân này.

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

Dữ liệu ở trẻ em mắc hội chứng thalassaemia không phụ thuộc vào truyền máu còn rất hạn chế. Cần theo dõi chặt chẽ việc dùng thuốc này để phát hiện ra các tác dụng không mong muốn và theo dõi tình trạng thừa sắt ở trẻ. Ngoài ra, trước khi điều trị tình trạng thừa sắt nặng ở những bệnh nhân này, cần thông báo cho bệnh nhân về hậu quả của việc dùng thuốc dài hạn nếu bệnh nhân chưa biết về điều này.

Rối loạn tiêu hóa

Đã có báo cáo về tình trạng loét và xuất huyết đường tiêu hóa trên ở bệnh nhân dùng deferasirox (bao gồm cả trẻ em và thiếu niên). Đã quan sát thấy nhiều vết loét ở một số bệnh nhân. Đã có báo cáo về tình trạng loét gây biến chứng thủng đường tiêu hóa. Cũng có trường hợp xuất huyết tiêu hóa gây tử vong, đặc biệt là ở người cao tuổi có u ác tính gây xuất huyết và/hoặc giảm tiểu cầu. Cần cảnh giác về dấu hiệu và triệu chứng của loét và xuất huyết đường tiêu hóa khi điều trị bằng deferasirox. Trong trường hợp loét hoặc xuất huyết tiêu hóa, ngừng dùng deferasirox và kịp thời bắt đầu đánh giá và điều trị bổ sung. Cần thận trọng đối với bệnh nhân đang dùng deferasirox kết hợp với các thuốc được cho là có thể gây loét đường tiêu hóa (như NSAID, corticoid hoặc biphosphonat đường uống) ở bệnh nhân đang dùng thuốc chống đông máu và bệnh nhân có lượng tiểu cầu $< 50000/\text{mm}^3$ ($50 \times 10^9/\text{l}$).

Rối loạn trên da

Tình trạng phát ban có thể xảy ra khi điều trị bằng deferasirox. Tình trạng này đều tự khỏi. Khi cần phải ngừng điều trị, nên tái điều trị sau khi tình trạng phát ban khỏi, sử dụng liều thấp hơn sau đó tăng liều từ từ. Trong trường hợp nghiêm trọng, việc tái điều trị có thể được tiến hành kết hợp với dùng steroid đường uống trong thời gian ngắn. Đã có báo cáo về các tác dụng không mong muốn trên da nặng có thể gây đe dọa tính mạng gồm hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử thượng bì nhiễm độc và hội chứng phát ban do thuốc (DRESS). Nếu nghi ngờ xảy ra các tác dụng không mong muốn này, cần ngừng dùng deferasirox ngay và không nên tái điều trị bằng thuốc này. Khi kê đơn, bệnh nhân cần được biết về các dấu hiệu và triệu chứng của các phản ứng trên da nghiêm trọng và cần được theo dõi chặt chẽ.

Phản ứng quá mẫn

Đã có báo cáo về phản ứng quá mẫn (như phản vệ và phù mạch) ở bệnh nhân dùng deferasirox, thường khởi phát trong tháng điều trị đầu tiên. Nếu xảy ra các phản ứng này, nên ngừng dùng deferasirox và có biện pháp can thiệp y tế thích hợp. Không nên tái điều trị bằng deferasirox cho bệnh nhân từng bị quá mẫn do nguy cơ gây sốc phản vệ.

Thị giác và thính giác

Rối loạn thị giác (nhìn mờ) và thính giác (giảm thính giác) đã được báo cáo. Khuyến cáo kiểm tra thị giác và thính giác trước khi bắt đầu điều trị và mỗi 12 tháng sau khi bắt đầu điều trị. Nếu xảy ra rối loạn thị giác và thính giác trong quá trình điều trị, cần nhắc giảm liều hoặc ngừng điều trị.

Rối loạn máu

Đã có báo cáo về tình trạng giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu hoặc giảm toàn thể huyết cầu (hoặc làm nặng hơn tình trạng giảm số lượng tế bào máu này) và làm nặng hơn tình trạng thiếu máu ở bệnh nhân dùng deferasirox. Hầu hết những bệnh nhân này bị rối loạn huyết học trước đó thường liên quan đến suy tủy xương. Cần nhắc ngừng điều trị nếu bệnh nhân bị suy giảm tế bào máu không rõ nguyên nhân.

Các rối loạn khác

Khuyến cáo theo dõi ferritin huyết thanh mỗi tháng để đánh giá đáp ứng điều trị của bệnh nhân và ngăn ngừa tình trạng tạo phức chelat quá mức. Khuyến cáo giảm liều hoặc theo dõi chặt chẽ chức năng gan, thận và nồng độ ferritin huyết thanh khi dùng liều cao deferasirox và khi nồng độ ferritin huyết thanh gần đạt mục tiêu điều trị. Nếu nồng độ ferritin huyết thanh $< 500 \mu\text{g/l}$ trong thời gian dài (ở bệnh nhân thừa sắt do truyền máu) hoặc giảm đến $< 300 \mu\text{g/l}$ (ở bệnh nhân mắc hội chứng thalassaemia không phụ thuộc vào truyền máu), cần nhắc ngừng dùng deferasirox.

Cần lưu kết quả và đánh giá thường xuyên xu hướng của nồng độ creatinin, ferritin và transaminase huyết thanh.

Trong 2 thử nghiệm lâm sàng, sự tăng trưởng và phát triển về giới tính ở trẻ em được điều trị bằng deferasirox trong tối đa là 5 năm không bị ảnh hưởng. Tuy nhiên, nhằm mục đích phòng ngừa đối với bệnh nhân thừa sắt do truyền máu, cần theo dõi thể trọng, chiều cao và sự phát triển về giới tính trước khi tiến hành điều trị vào mỗi 12 tháng sau khi bắt đầu điều trị.

Suy giảm chức năng tim là một biến chứng của tình trạng thừa sắt nặng. Cần theo dõi chức năng tim ở bệnh nhân thừa sắt nặng trong quá trình điều trị bằng deferasirox dài hạn.

7. Sử dụng cho phụ nữ có thai và cho con bú:

7.1 Phụ nữ mang thai

Chưa có dữ liệu về việc dùng deferasirox cho phụ nữ có thai. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy có một số độc tính sinh sản ở liều gây độc cho cá thể mẹ. Nguy cơ xảy ra ở người chưa được biết.

Nhằm mục đích thận trọng, khuyến cáo không dùng thuốc này trong thai kỳ trừ khi thực sự cần thiết.

Deferasirox có thể làm giảm hiệu quả của thuốc tránh thai chứa hormon. Khuyến cáo phụ nữ có khả năng mang thai nên sử dụng biện pháp tránh thai khác không chứa hormon khi dùng thuốc này.

7.2 Phụ nữ cho con bú

Trong các nghiên cứu trên động vật, deferasirox được tiết nhanh và nhiều vào sữa. Chưa có ảnh hưởng nào trên con non đáng lưu ý. Ở người, chưa biết deferasirox có được tiết vào sữa mẹ hay không. Khuyến cáo không dùng thuốc này cho phụ nữ đang cho con bú.

7.3 Khả năng sinh sản

Chưa có dữ liệu về ảnh hưởng của deferasirox đến khả năng sinh sản ở người. Ở động vật, chưa phát hiện ảnh hưởng không mong muốn nào đến khả năng sinh sản ở cả con đực và con cái.

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

Deferasirox ít gây ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Bệnh nhân gặp phải tác dụng không mong muốn là chóng mặt (ít gặp) cần thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy móc.

9. Tương tác, tương kỵ của thuốc:

9.1 Tương tác của thuốc

Chống chỉ định dùng kết hợp deferasirox với các liệu pháp tạo phức chelat khác do tính an toàn của việc kết hợp này chưa được biết.

Tương tác với thức ăn

C_{max} của deferasirox dạng viên nén bao phim tăng (29%) khi dùng cùng bữa ăn giàu chất béo. Nên dùng thuốc này khi đói hoặc cùng với bữa ăn nhẹ, vào cùng một thời điểm giữa các ngày dùng thuốc.

Các thuốc có thể làm giảm nồng độ deferasirox toàn thân

Sự chuyển hóa của deferasirox phụ thuộc vào enzym UGT. Trong nghiên cứu ở người tình nguyện khỏe mạnh, việc dùng đồng thời deferasirox (liều duy nhất 30 mg/kg, dạng viên nén phân tán) và các thuốc cảm ứng mạnh UGT là rifampicin (dùng liều nhắc lại 600 mg/ngày), nồng độ deferasirox giảm 44% (37-51%, khoảng tin cậy 90%). Do đó, dùng kết hợp với các thuốc cảm ứng mạnh UGT (như rifampicin, carbamazepin, phenytoin, phenobarbital, ritonavir) có thể làm giảm hiệu quả của deferasirox. Cần theo dõi nồng độ ferritin huyết tương trong và sau khi dùng kết hợp, cần hiệu chỉnh liều deferasirox khi cần thiết.

Cholestiramin làm giảm đáng kể nồng độ deferasirox trong nghiên cứu xác định mức độ tái hấp thu từ chu trình gan – ruột.

Midazolam và các thuốc bị chuyển hóa bởi CYP3A4 khác

Trong một nghiên cứu trên người tình nguyện khỏe mạnh, dùng đồng thời deferasirox dạng viên nén phân tán với midazolam (cơ chất của CYP3A4) làm giảm nồng độ midazolam 17% (8-26%, khoảng tin cậy 90%). Ảnh hưởng này trên lâm sàng chưa có dấu hiệu đáng lo ngại. Do đó, nguy cơ giảm hiệu quả điều trị, cần thận trọng khi dùng kết hợp với deferasirox với các thuốc được chuyển hóa qua CYP3A4 (như ciclosporin, simvastatin, thuốc tránh thai dạng hormon, bepridil ergotamin).

Repaglinid và các thuốc chuyển hóa bởi CYP2C8 khác

Trong một nghiên cứu trên người tình nguyện khỏe mạnh, dùng đồng thời deferasirox (là chất ức chế vừa CYP2C8) dạng viên nén phân tán liều 30 mg/kg với repaglinid (cơ chất của CYP2C8) liều duy nhất 0,5 mg, AUC và C_{max} của repaglinid tăng tương ứng là 2,3 lần (2,03 – 2,63 lần, khoảng tin cậy 90%) và 1,6 lần (1,42 – 1,84 lần, khoảng tin cậy 90%). Do tương tác này chưa được chứng minh với liều cao hơn 0,5 mg repaglinid, không dùng đồng thời deferasirox với repaglinid. Nếu cần phải dùng kết hợp, cần theo dõi nồng độ glucose máu và tình trạng lâm sàng của bệnh nhân. Chưa thể loại trừ được tương tác thuốc giữa deferasirox và các cơ chất khác của CYP2C8.

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

Trong một nghiên cứu trên người tình nguyện khỏe mạnh, dùng đồng thời deferasirox (là chất ức chế CYP1A2) liều nhắc lại 30 mg/kg/ngày dạng viên nén phân tán và theophyllin (cơ chất của CYP1A2) liều duy nhất 120 mg, AUC của theophyllin tăng 84% (73 – 95%, khoảng tin cậy 90%). C_{max} của theophyllin dùng liều duy nhất không bị ảnh hưởng, nhưng dự đoán có sự tăng C_{max} khi dùng theophyllin trong thời gian dài. Do đó, không khuyến cáo dùng đồng thời deferasirox và theophyllin. Nếu phải dùng đồng thời, cần theo dõi nồng độ theophyllin và cân nhắc giảm liều theophyllin. Chưa thể loại trừ được tương tác thuốc giữa deferasirox và các thuốc khác là cơ chất của CYP1A2. Đối với các thuốc được chuyển hóa chủ yếu qua CYP1A2 và có khoảng điều trị hẹp (như clozapin, tizanidin), cũng khuyến cáo tương tự như theophyllin.

Các thông tin khác

Dùng đồng thời deferasirox và các antacid chứa nhôm chưa được nghiên cứu chính thức. Mặc dù deferasirox có ái lực thấp với nhôm hơn sắt, không khuyến cáo dùng deferasirox với antacid chứa nhôm.

Việc dùng đồng thời deferasirox với các thuốc có thể gây loét dạ dày như NSAID (bao gồm cả acid acetylsalicylic liều cao), corticosteroid hoặc bisphosphonat đường uống có thể làm tăng nguy cơ gây độc tính trên đường tiêu hóa. Dùng đồng thời deferasirox với các thuốc chống đông máu cũng có thể làm tăng nguy cơ gây xuất huyết đường tiêu hóa. Cần theo dõi chặt chẽ tình trạng lâm sàng của bệnh nhân khi dùng đồng thời deferasirox với các thuốc này.

Dùng đồng thời deferasirox với busulfan làm tăng AUC của busulfan, cơ chế tương tác thuốc chưa được biết rõ. Nếu có thể, cần đánh giá được động học (AUC, độ thanh thải) đối với liều thử busulfan để hiệu chỉnh liều.

9.2 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:

Các tác dụng không mong muốn thường được báo cáo nhất khi dùng deferasirox trong thời gian dài trong các thử nghiệm lâm sàng dùng deferasirox dạng viên nén phân tán bao gồm rối loạn tiêu hóa (chủ yếu là buồn nôn, nôn, tiêu chảy hoặc đau bụng) và phát ban trên da. Tình trạng tiêu chảy thường được báo cáo hơn ở trẻ em từ 2 – 5 tuổi và ở người cao tuổi. Các tác dụng không mong muốn này phụ thuộc liều, hầu hết là nhẹ đến vừa, thường là thoáng qua và bệnh nhân hồi phục khi ngừng thuốc.

Trong các nghiên cứu lâm sàng, sự gia tăng creatinin huyết thanh phụ thuộc vào liều xảy ra ở khoảng 36% bệnh nhân, mặc dù hầu hết giá trị creatinin huyết thanh vẫn nằm trong khoảng bình thường. Quan sát thấy có sự giảm độ thanh thải creatinin trung bình ở trẻ em và người lớn mắc hội chứng thalassaemia beta có tình trạng thừa sắt trong năm điều trị đầu tiên, tuy nhiên có bằng chứng cho thấy không có sự giảm độ thanh thải creatinin trong các năm điều trị tiếp theo. Đã có báo cáo về sự tăng nồng độ transamin gan. Khuyến cáo theo dõi định kỳ chức năng gan và thận. Ít gặp tác dụng không mong muốn về thính giác (giảm thính giác) và mắt (nhìn mờ), và cũng khuyến cáo theo dõi các chức năng này mỗi năm.

Đã có báo cáo về các tác dụng không mong muốn nặng trên da (bao gồm hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử thượng bì nhiễm độc và hội chứng phát ban do thuốc (DRESS: *Drug reaction with eosinophillia and systemic symptoms*) khi dùng deferasirox.

Rất thường gặp ($ADR \geq 1/10$); Thường gặp ($1/100 \leq ADR < 1/10$); ít gặp ($1/1000 \leq ADR < 1/100$); hiếm gặp ($1/10000 \leq ADR < 1/1000$); rất hiếm gặp ($ADR < 1/10000$).

Máu và hệ lympho	
Chưa rõ tần suất	Thiếu máu bất sản ¹ , giảm tiểu cầu ¹ , thiếu máu nặng hơn ¹ , giảm bạch cầu ¹
Hệ miễn dịch	
Chưa rõ tần suất	Phản ứng quá mẫn (bao gồm phản ứng phản vệ, phù mạch) ¹
Chuyển hóa và dinh dưỡng	
Chưa rõ tần suất	Nhiễm toan chuyển hóa ¹
Tâm thần	
Ít gặp	Lo lắng, rối loạn giấc ngủ
Hệ thần kinh	
Thường gặp	Đau đầu
Ít gặp	Chóng mặt
Mắt	
Ít gặp	Đục thủy tinh thể, hoàng điểm
Hiếm gặp	Viêm dây thần kinh thị giác

Tai và ốc tai	
Ít gặp	Điếc
Hô hấp, lồng ngực và trung thất	
Ít gặp	Đau thanh quản
Tiêu hóa	
Thường gặp	Tiêu chảy, táo bón, nôn, buồn nôn, đau bụng, đầy bụng, khó tiêu
Ít gặp	Xuất huyết tiêu hóa, loét dạ dày (bao gồm các trường hợp nhiều vết loét), loét tá tràng, viêm dạ dày
Hiếm gặp	Viêm thực quản
Chưa rõ tần suất	Thủng ruột ¹ , viêm tụy cấp ¹
Gan-mật	
Thường gặp	Tăng transaminase
Ít gặp	Viêm gan, sỏi mật
Chưa rõ tần suất	Suy gan ^{1, 2}
Da và mô dưới da	
Thường gặp	Phát ban, ngứa
Ít gặp	Rối loạn sắc tố
Hiếm gặp	Hội chứng phát ban do thuốc (DRESS)
Chưa rõ tần suất	Hội chứng Stevens-Johnson ¹ , viêm mạch do quá mẫn ¹ , ngứa ¹ , hồng ban đa dạng ¹ , rụng tóc ¹ , hoại tử thượng bì nhiễm độc ¹
Thận và tiết niệu	
Rất thường gặp	Tăng creatinin máu
Thường gặp	Protein niệu
Ít gặp	Rối loạn ở ống thận ² (hội chứng Fanconi), glucose niệu
Chưa rõ tần suất	Suy thận cấp ^{1, 2} , viêm thận ống thận kẽ ¹ , viêm cầu thận ¹ , hoại tử ống thận ¹
Toàn thân và tại vị trí dùng thuốc	
Ít gặp	Sốt, phù, mệt mỏi

¹ Tác dụng không mong muốn được báo cáo từ thực tế sử dụng thuốc. Do các báo cáo này tự phát nên không phải lúc nào cũng phản ánh đúng tần suất cũng như quan hệ nhân quả với việc dùng deferasirox.

² Đã có báo cáo về các trường hợp nặng làm thay đổi nhận thức do bệnh não gây ra bởi sự tăng amoniac máu.

Trẻ em

Trong 2 thử nghiệm lâm sàng, sự tăng trưởng và phát triển về giới tính ở trẻ được điều trị bằng deferasirox trong thời gian lên đến 5 năm không bị ảnh hưởng.

Tình trạng tiêu chảy được báo cáo thường xuyên hơn ở trẻ em 2-5 tuổi so với những bệnh nhân lớn tuổi hơn.

Bệnh lý ống thận được báo cáo chủ yếu ở trẻ em và thiếu niên mắc hội chứng thalassaemia beta được điều trị bằng deferasirox. Trong các báo cáo từ thực tế sử dụng thuốc, tỷ lệ nhiễm toan chuyển hóa xảy ra ở trẻ em có hội chứng Fanconi là cao hơn.

Đã có báo cáo về tình trạng viêm tụy cấp, đặc biệt là ở trẻ em và thiếu niên.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Chưa có thông tin.

Thông báo với bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

11. Quá liều và cách xử trí:

Quá liều

Biểu hiện sớm của tình trạng quá liều cấp tính là những rối loạn tiêu hóa như đau bụng, tiêu chảy, buồn nôn và nôn. Những rối loạn trên gan và thận cũng đã được báo cáo, bao gồm các trường hợp tăng creatinin và enzym gan được phát hiện sau khi ngừng điều trị. Một trường hợp dùng liều duy nhất 90 mg/kg xảy ra hội chứng Fanconi đã được hồi phục sau khi điều trị.

Cách xử trí khi dùng thuốc quá liều

Chưa có thuốc giải độc đặc hiệu. Cần tiến hành các quy trình chuẩn để kiểm soát tình trạng quá liều và điều trị triệu chứng cho bệnh nhân.

12. Đặc tính dược lực học:

Nhóm dược lý: thuốc tạo phức chelat với sắt.

Mã ATC: V03AC03

Deferasirox là thuốc dùng đường uống tạo phức chelat chọn lọc với ion sắt hóa trị III. Phân tử deferasirox gồm 3 nhánh gắn vào sắt với ái lực cao theo tỷ lệ 2:1. Deferasirox làm tăng bài tiết sắt, chủ yếu qua phân. Deferasirox có ái lực thấp với kẽm và đồng, không gây ra nồng độ thấp liên tục trong huyết thanh của những kim loại này.

13. Đặc tính dược động học:

Sinh khả dụng của dạng viên nén bao phim cao hơn so với dạng viên nén phân tán. Sau khi điều chỉnh hàm lượng, công thức dạng viên nén bao phim (hàm lượng 360mg) tương ứng với hàm lượng viên nén phân tán (hàm lượng 500mg), được đánh giá dựa vào giá trị AUC trung bình ở trạng thái đối. C_{max} tăng 30% (20,3 – 40,0%, khoảng tin cậy 90%), tuy nhiên một phân tích về nồng độ/đáp ứng trên lâm sàng cho thấy không có bằng chứng về ảnh hưởng trên lâm sàng của sự gia tăng C_{max} này.

Hấp thu

Deferasirox dạng viên nén phân tán được hấp thu qua đường uống, t_{max} trung bình khoảng 1,5 – 4 giờ. Sinh khả dụng tuyệt đối của deferasirox dạng viên nén phân tán bằng khoảng 70% so với dạng tiêm. Sinh khả dụng tuyệt đối của dạng viên nén bao phim chưa được biết. Sinh khả dụng của dạng viên nén bao phim cao hơn 36% so với dạng viên nén phân tán.

Một nghiên cứu về ảnh hưởng của thức ăn lên dạng viên nén bao phim ở người tình nguyện khỏe mạnh vào lúc đói, sau bữa ăn ít chất béo (lượng chất béo < 10% calo) hoặc giàu chất béo (lượng chất béo > 50% calo) cho thấy AUC và C_{max} giảm nhẹ sau bữa ăn ít chất béo (tương ứng là 11% và 16%). Sau bữa ăn giàu chất béo, AUC và C_{max} tăng (tương ứng là 18% và 29%). Sự tăng C_{max} do thay đổi dạng bào chế và do ảnh hưởng của bữa ăn giàu chất béo có thể làm tăng thêm tác dụng của thuốc. Do đó, khuyến cáo dùng dạng viên nén bao phim vào lúc đói hoặc sau bữa ăn ít chất béo.

Phân bố

Deferasirox liên kết nhiều với protein (99%), hầu hết là liên kết với albumin huyết thanh; có thể tích phân bố nhỏ, khoảng 14 L ở người lớn.

Chuyển hóa

Con đường chuyển hóa chính chính của deferasirox là glucuronid hóa và thải trừ qua mật. Quá trình khử sự liên hợp của các chất glucuronid hóa ở ruột và sự tái hấp thu (chu trình gan-ruột) có xảy ra: Trong một nghiên cứu trên người khỏe mạnh, dùng cholestyramin sau khi uống liều duy nhất deferasirox làm giảm 45% AUC của deferasirox.

Deferasirox được glucuronid hóa chủ yếu bởi UGT1A1 và mức độ kém hơn bởi UGT1A3. Ở người, deferasirox kém chuyển hóa bởi CYP450 (khoảng 8%). Không quan sát thấy sự ức chế quá trình chuyển hóa deferasirox bởi quá trình hydroxyurea *in vitro*.

Thải trừ

Deferasirox và các chất chuyển hóa của nó chủ yếu được thải trừ qua phân (84% liều dùng). Deferasirox và các chất chuyển hóa của nó ít được thải trừ qua thận (8% liều dùng). $T_{1/2}$ trong khoảng 8 – 16 giờ. MRP2 và MXR (BCRP) cũng tham gia vào quá trình bài xuất deferasirox qua mật.

Tính tuyến tính

C_{max} và AUC₀₋₂₄ giờ của deferasirox tăng tuyến tính với liều dùng ở trạng thái ổn định. Nồng độ khi dùng đa liều tăng lên, hệ số tích lũy tăng từ 1,3 lên 2,3.

Đối tượng đặc biệt

Trẻ em

Nồng độ deferasirox ở thiếu niên (12 đến 17 tuổi) và trẻ em (1 đến dưới 12 tuổi) sau khi uống đơn và đa liều thấp hơn so với người lớn. Ở trên em < 6 tuổi, nồng độ thấp hơn khoảng 50% so với người lớn. Do liều dùng được cá thể hóa dựa vào đáp ứng điều trị nên điều này không gây ảnh hưởng trên lâm sàng.

Giới tính

Nữ giới có độ thanh thải biểu kiến của deferasirox hơi thấp hơn (khoảng 17,5%) so với nam giới. Do liều dùng được cá thể hóa dựa vào đáp ứng điều trị nên điều này không gây ảnh hưởng trên lâm sàng.

Người cao tuổi

Dược động học của deferasirox chưa được nghiên cứu ở người cao tuổi (≥ 65 tuổi).

Suy thận hoặc suy gan

Dược động học của deferasirox chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân suy thận. Dược động học của deferasirox không bị ảnh hưởng bởi nồng độ transaminase ở gan ở nồng độ cao hơn 5 lần mức giới hạn trên bình thường.

14. Quy cách đóng gói:

NOCOPPA 360: Hộp 3 vỉ x 10 viên nén bao phim, kèm 1 tờ hướng dẫn sử dụng.

15. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc:

Điều kiện bảo quản: Nơi khô ráo, nhiệt độ không quá 30°C.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng: Tiêu chuẩn cơ sở.

16. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc, cơ sở đăng ký thuốc :

Cơ sở sản xuất: CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM PHONG PHÚ – CHI NHÁNH NHÀ MÁY USARICHPHARM

Lô số 12, đường số 8, Khu công nghiệp Tân Tạo, Phường Tân Tạo A, Quận Bình Tân, TP. Hồ Chí Minh.

Cơ sở đăng ký: CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM MEDBOLIDE

Phòng 09, lầu 10, tòa nhà The EverRich 1, số 968 đường Ba Tháng Hai, phường 15, quận 11, TP. Hồ Chí Minh.

Tp. Hồ Chí Minh, ngày 24 tháng 03 năm 2025

Giám đốc



GIÁM ĐỐC

Trần Minh Thành