



TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

R_x NOCOPPA 90

(Deferasirox 90 mg)



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:

Viên nén bao phim Nocoppa 360 (Deferasirox 360 mg) chứa:

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).

Viên nén bao phim Nocoppa 180 (Deferasirox 180 mg) chứa:

Thành phần dược chất: Deferasirox 180 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).

Viên nén bao phim Nocoppa 90 (Deferasirox 90 mg) chứa:

Thành phần dược chất: Deferasirox 90 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 90: Viên nén tròn, hai mặt khum, trơn, bao phim màu xanh, cạnh và thành viên lành lặn.

NOCOPPA 180: Viên nén tròn, hai mặt khum, trơn, bao phim màu xanh, cạnh và thành viên lành lặn.

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 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 mắc thalassaemia beta thể nặng.
- Điều trị tình trạng quá tải sắt mạn tính do truyền máu khi chống chỉ định hoặc không phù hợp dùng deferoxamine ở các nhóm bệnh nhân sau:
 - Trẻ em từ 2 - 5 tuổi bị bệnh thalassaemia beta thể nặng quá tải sắt do truyền máu thường xuyên (≥ 7 ml hồng cầu lắng/kg/tháng).
 - Người lớn và trẻ em từ 2 tuổi trở lên bị bệnh thalassaemia thể nặng có quá tải sắt do truyền máu không thường xuyên (< 7 ml hồng cầu lắng/kg/tháng).
 - Người lớn và trẻ em từ 2 tuổi trở lên có tình trạng thiếu máu khác.
- Điều trị tình trạng quá tải sắt mạn tính cần phải áp dụng liệu pháp thải sắt (chelate hóa sắt) khi chống chỉ định dùng deferoxamine hoặc không phù hợp điều trị bằng deferoxamine ở bệnh nhân từ 10 tuổi trở lên bị hội chứng thalassaemia không phụ thuộc truyền máu.

4. Liều dùng, cách dùng:

4.1 Liều 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.

Quá tải sắt do truyền máu

Khuyến cáo khởi đầu điều trị sau khi truyền khoảng 20 đơn vị hồng cầu lắng (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 toán và làm tròn đến hàm lượng gần nhất của cả viên thuốc chứa deferasirox.

Mục tiêu điều trị của liệu pháp thải sắt là để loại bỏ lượng sắt đã được dùng trong truyền máu và làm giảm gánh nặng sắt hiện có trong cơ thể.

Cần thận trọng khi dùng liệu pháp chelat hóa sắt để giảm thiểu nguy cơ tạo phức chelat quá mức trên 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 liều nguyên viên gần nhất.

Bảng 1. Liều khuyến cáo trong quá tải sắt do truyền máu

Viên nén bao phim	Viên nén phân tán	Thông tin về 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 Ferritin huyết thanh $> 1000 \mu\text{g/l}$
Liều khởi đầu thay thế		
21 mg/kg/ngày	30 mg/kg/ngày	> 14 ml hồng cầu lắng/kg/tháng (khoảng > 4 đơn vị/tháng cho 1 người lớn)

Viên nén bao phim	Viên nén phân tán	Thông tin về truyền máu/ Ferritin huyết thanh
7 mg/kg/ngày	10 mg/kg/ngày	< 7 ml hồng cầu lắng/kg/tháng (khoảng < 2 đơn vị/tháng cho 1 người lớn)
Đối với bệnh nhân kiểm soát tốt khi dùng deferoxamin		
1/3 liều deferoxamin	Một nửa liều deferoxamin	
Theo dõi		Ferritin huyết thanh hàng tháng
Khoảng mục tiêu		Ferritin huyết thanh: 500 – 1000 µg/l
<i>Các bước hiệu chỉnh liều (mỗi 3-6 tháng)</i>		
Tăng lên		Ferritin huyết thanh > 2500 µg/l
3,5 - 7 mg/kg/ngày đến 28 mg/kg/ngày	5 - 10 mg/kg/ngày đến 40 mg/kg/ngày	
Giảm xuống		Ferritin huyết thanh < 2500 µg/l
3,5 - 7 mg/kg/ngày Ở bệnh nhân điều trị với liều > 21 mg/kg/ngày	5 - 10 mg/kg/ngày Ở bệnh nhân điều trị với liều > 30 mg/kg/ngày	
- Khi đạt mục tiêu điều trị		Ferritin huyết thanh: 500 – 1000 µg/l
<i>Liều tối đa</i>		
28 mg/kg/ngày	40 mg/kg/ngày	
Xem xét tạm ngưng điều trị		Ferritin huyết thanh < 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 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 đang nhận 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 đang nhận 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 hiệu quả đầy đủ.

Đối với bệnh nhân đã được kiểm soát tốt khi điều trị bằng deferoxamin, có thể xem xét dùng liều khởi đầu deferasirox dạng viên nén bao phim 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 dùng deferasirox dạng viên nén bao phim liều 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 mỗi 3,5 – 7 mg/kg, phù hợp với đáp ứng của từng bệnh nhân và mục tiêu điều trị (điều trị duy trì hay làm giảm gánh nặng sắt). Ở bệnh nhân không được kiểm soát đầy đủ với liều 21 mg/kg (ví dụ như khi nồng độ ferritin huyết thanh vẫn liên tục lớn hơn 2500 µg/l và không thấy có xu hướng giảm theo thời gian) thì có thể xem xét tăng 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 là 1 năm sau khi tăng liều). Nếu chỉ đạt được sự kiểm soát hemosiderin rất kém khi dùng 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 mỗi 3,5 – 7 mg/kg khi đã đạt được sự kiểm soát (ví dụ như khi nồng độ ferritin liên tục dưới 2500 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 – 1000 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 điều trị và giảm thiểu nguy cơ tạo phức chelat quá mức. Nếu nồng độ 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] $\geq$ 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 tình trạng 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.

Dạng viên nén bao phim cho thấy sinh khả dụng cao hơn so với dạng viên nén phân tán. Trong trường hợp chuyển từ dùng 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 và làm tròn đến hàm lượng gần nhất của cả viên thuốc chứa deferasirox.

Bảng 2. Liều khuyến cáo trong mắc hội chứng thalassaemia không phụ thuộc vào truyền máu

Viên nén bao phim	Viên nén phân tán	Nồng độ sắt trong gan (LIC)*/ Ferritin huyết thanh
Liều khởi đầu		
7 mg/kg/ngày	10 mg/kg/ngày	$\geq$ 5 mg Fe/g trọng lượng khô (dw) Hoặc Ferritin huyết thanh $>$ 800 µg/l
Theo dõi		Ferritin huyết thanh hàng tháng
Các bước hiệu chỉnh liều (mỗi 3-6 tháng)		
Tăng lên		$\geq$ 7 mg Fe/g trọng lượng khô

Viên nén bao phim	Viên nén phân tán	Nồng độ sắt trong gan (LIC)*/ Ferritin huyết thanh
		Hoặc Ferritin huyết thanh > 2000 µg/l
3,5 - 7 mg/kg/ngày	5 - 10 mg/kg/ngày	
Giảm xuống		< 7 mg Fe/g trọng lượng khô Hoặc Ferritin huyết thanh ≤ 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		LIC: không đánh giá Và Ferritin huyết thanh ≤ 2000 µg/l
Đối với bệnh nhân trẻ em		
Tạm ngưng điều trị		< 3 mg Fe/g trọng lượng khô Hoặc Ferritin huyết thanh < 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 hàng ngày 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

Khuyến cáo theo dõi nồng độ ferritin huyết thanh mỗi tháng nhằm đánh giá đáp ứng của bệnh nhân để điều trị và giảm thiểu nguy cơ thải sắt quá mức. Sau mỗi đợt điều trị 3 – 6 tháng, cần xem xét tăng liều theo từng bước mỗi 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 liên tục lớn hơn 2000 µg/l mà không cho thấy xu hướng giảm và bệnh nhân dung nạp thuốc tốt. Không khuyến cáo dùng liều trên 14 mg/kg do chưa có kinh nghiệm với liều trên mức này ở 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 ≤ 2000 µg/l thì không nên dùng liều quá 7 mg/kg.

Đối với những bệnh nhân được tăng liều lên đến > 7 mg/kg, khuyến cáo giảm liều xuống 7 mg/kg khi LIC < 7 mg Fe/g trọng lượng khô hoặc nồng độ ferritin huyết thanh ≤ 2000 µg/l.

Ngừng điều trị

Khi nồng độ sắt trong cơ thể đạt được mức phù hợp ($LIC < 3 \text{ mg Fe/kg}$ trọng lượng khô hoặc nồng độ ferritin huyết thanh $< 300 \mu\text{g/l}$) thì nên ngừng điều trị. Chưa 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 được khuyến cáo.

Các nhóm bệnh nhân đặc biệt

Người cao tuổi (≥ 65 tuổi)

Liều khuyến cáo dành cho bệnh nhân cao tuổi tương tự như đã mô tả ở 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 tác dụng không mong muốn mà có thể cần phải điều chỉnh liều.

Trẻ em

Quá tải sắt do truyền máu

Liều khuyến cáo cho trẻ từ 2-17 tuổi bị quá tải sắt do truyền máu tương tự như liều 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 thải sắt quá mức. 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 thuốc thấp hơn so với người lớn. Do đó, nhóm tuổi này có thể cần dùng liều cao hơn mức cần thiết ở người lớn. Tuy nhiên, liều khởi đầu nên tương tự như ở người lớn, sau đó chuẩn hóa 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, không nên dùng liều quá 7 mg/kg . Ở những bệnh nhân này, theo dõi chặt chẽ nồng độ sắt trong gan (LIC) và nồng độ ferritin huyết tương là cần thiết để tránh thải sắt quá mức. Ngoài việc đánh giá nồng độ ferritin huyết thanh mỗi tháng, LIC nên được theo dõi 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.

Suy thận

Deferasirox chưa được nghiên cứu trên bệnh nhân suy thận. Chống chỉ định dùng thuốc này cho bệnh nhân suy thận có độ thanh thải creatinin ước tính $Cl_{cr} < 60 \text{ ml/phút}$.

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 được dùng thận trọng khi dùng deferasirox ở những 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.

4.2 Cách dùng

Dùng đường uống.

Nên nuốt nguyên viên thuốc cùng với một ít nước.

Đối với bệnh nhân khó nuốt nguyên viên thuốc, nên nghiền 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, tốt nhất vào cùng thời điểm mỗi ngày. 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 thải sắt khác (vì độ an toàn của các kết hợp này chưa được xác định).
- Bệnh nhân có $Cl_{cr} < 60$ ml/phút.

6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

Chức năng thận

Deferasirox đã được nghiên cứu trên 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 $> 33\%$ được đo trong 2 lần xét nghiệm liên tiếp, đôi khi vượt quá giới hạn trên của mức bình thường, xảy ra ở khoảng 36% bệnh nhân. Điều này phụ thuộc vào liều dùng. Khoảng 2/3 bệnh nhân cho thấy nồng độ creatinin huyết thanh tăng trở về mức dưới 33% mà không cần hiệu 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 gây 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 1 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 dựa vào 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 bào chế), 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 toan 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 xuất hiện nhiễm toan chuyển hóa.

Đã có báo cáo hậu mãi về các dạng bệnh lý ống thận nghiêm trọng (như hội chứng Faconi) và suy thận liên quan đến những thay đổi về ý thức trong bối cảnh bệnh não tăng amoniac máu ở những bệnh nhân được điều trị bằng deferasirox, chủ yếu là trẻ em. Khuyến cáo nên xem xét bệnh não tăng amoniac máu và đo nồng độ amoniac ở những bệnh nhân xuất hiện những thay đổi không giải thích được về trạng thái tinh thần trong khi điều trị bằng deferasirox.

Bảng 3: Điều chỉnh liều và tạm ngưng điều trị để theo dõi chức năng 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 thay đổi liều (bao gồm chuyển đổi công thức bào chế)	Hàng tuần	và	Hàng tuần
Sau đó	Hàng tháng	và	Hàng tháng
Giảm liều hàng ngày 7 mg/kg/ngày (dạng viên nén bao phim), nếu quan sát thấy các thông số thận sau đây trong 2 lần thăm khám liên tiếp và không thể quy cho là do các nguyên nhân khác			
Người lớn	> 33% so với giá trị trung bình trước khi điều trị	và	Giảm < LLN* (< 90 ml/phút)
Trẻ em	> ULN** phù hợp theo tuổi	và/ hoặc	Giảm < LLN (< 90 ml/phút)
Sau khi giảm liều, tạm ngưng điều trị nếu			
Người lớn và trẻ em	Vẫn còn > 33% so với giá trị trung bình trước khi điều trị	và/ hoặc	Giảm < LLN (< 90 ml/phút)
*LLN: Giới hạn dưới của mức bình thường			

****ULN: Giới hạn trên của mức bình thường**

Có thể bắt đầu điều trị lại tùy thuộc vào từng hoàn cảnh lâm sàng.

Cũng có thể xem xét giảm liều hoặc tạm ngưng điều trị nếu những 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, phosphate, magnesi hoặc urate trong huyết thanh thấp; phosphate niệu, acid amin niệu (theo dõi khi cần thiết).

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

Bệnh nhân cần được thăm khám bởi bác sĩ chuyên khoa về thận và có thể xem xét các xét nghiệm chuyên biệt hơn (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 trường hợp nghiêm trọng có thay đổi về nhận thức ở bệnh nhân mắc bệnh não do tăng amoniac máu có thể xảy ra ở những bệnh nhân được điều trị bằng deferasirox, đặc biệt là ở trẻ em. Nên xem xét bệnh não do tăng amoniac máu cũng như đo nồng độ amoniac máu ở bệnh nhân có thay đổi về trạng thái tinh 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 bị bệnh cấp tính. Hầu hết các báo cáo về suy gan xảy ra ở những bệnh nhân có bệnh đi kèm đáng kể bao gồm xơ gan có từ trước. Tuy nhiên, không thể loại trừ vai trò của deferasirox như một yếu tố góp phần hoặc làm trầm trọng thêm.

Không khuyến cáo dùng deferasirox cho bệnh nhân suy gan nặng (Child-Pugh 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 điều trị đầu tiên hoặc sau khi thay đổi liều (bao gồm chuyển đổi công thức bào chế) 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 thay đổi liều (bao gồm chuyển đổi công thức bào chế) Hàng tháng sau đó.

Protein niệu	Trước khi điều trị. Hàng tháng sau đó.
Các chỉ điểm khác về chức năng ống thận (như glucose niệu ở người không bị đái tháo đường và nồng độ kali, phosphate, magnesium hoặc urate huyết thanh thấp, phosphate niệu, acid amin niệu)	Khi cần thiết
Transaminase, bilirubin, phosphatase kiềm trong huyết thanh	Trước khi điều trị. Mỗi 2 tuần trong tháng điều trị đầu tiên. Hàng tháng sau đó.
Xét nghiệm về thính giác và thị giác	Trước khi điều trị. Hàng năm sau đó.
Thể trọng, chiều cao và sự phát triển về sinh dục	Trước khi điều trị. Hàng năm ở bệnh nhân trẻ em.

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 điều trị của deferasirox có thể bị hạn chế và có thể thấp hơn nguy cơ. Do đó, không khuyến cáo điều trị bằng deferasirox cho những bệnh nhân này.

Cần thận trọng khi dùng 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 bị bệnh thalassaemia không phụ thuộc vào truyền máu còn rất hạn chế. Do đó cần theo dõi chặt chẽ khi điều trị bằng deferasirox để phát hiện các tác dụng không mong muốn 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. Trong trường hợp loét hoặc xuất huyết tiêu hóa, ngưng dùng deferasirox và phải tiến hành ngay lập tức việc đánh giá và điều trị bổ sung. Cần thận trọng ở những bệnh nhân đang dùng deferasirox kết hợp với các thuốc đã biết là có khả năng gây loét đường tiêu hóa (như NSAID, corticosteroid hoặc biphosphonat đường uống) ở những bệnh nhân đang dùng thuốc chống đông máu và những bệnh nhân có số lượng tiểu cầu $< 50000/\text{mm}^3$ ($50 \times 10^9/\text{l}$).

Rối loạn trên da

Có thể có phát ban ở da khi điều trị bằng deferasirox. Trong hầu hết trường hợp, vết 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 tác dụng không mong muốn 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 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 ngưng 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.

Thị 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 thị giác và thính giác 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 tình trạng giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu hoặc giảm toàn thể huyết cầu (hoặc 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 theo dõi nồng độ ferritin huyết thanh hàng tháng để đánh giá đáp ứng của bệnh nhân với điều trị 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 µg/l trong thời gian dài (trong quá tải sắt do truyền máu) hoặc giảm đến < 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 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 tiến hành 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 nặng. Cần theo dõi chức năng tim ở những bệnh nhân bị quá tải sắt trong quá trình điều trị dài hạn bằng deferasirox.

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

7.1 Phụ nữ mang thai

Chưa có dữ liệu lâm sàng trên phụ nữ mang thai sử dụng deferasirox. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy có một số độc tính sinh sản ở liều gây độc cho cá thể mẹ. Chưa rõ nguy cơ tiềm ẩn đối với người.

Như một biện pháp phòng ngừa, 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 các biện pháp tránh thai không chứa hormon bổ sung hoặc thay thế khi dùng thuốc này.

7.2 Phụ nữ cho con bú

Trong các nghiên cứu trên động vật, deferasirox đã được tìm thấy bài tiết nhanh và mạnh vào sữa của cá thể mẹ. Chưa có ảnh hưởng nào đến con được ghi nhận. Chưa rõ liệu deferasirox có được bài tiết vào sữa mẹ ở người 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. Những 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

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): 37-51%). Do đó, dùng đồng thời deferasirox với các thuốc cảm ứng mạnh UGT (như 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.

Cholestyramine 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 điều trị, cần thận trọng khi kết hợp deferasirox với các thuốc được chuyển hóa qua CYP3A4 (ví dụ ciclosporin, simvastatin, thuốc tránh thai hormon, 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 (là thuốc ức chế trung bình CYP2C8) dạng viên nén phân tán liều 30 mg/kg/ngày với repaglinid (cơ chất của CYP2C8) được dùng ở liều đơn 0,5 mg, đã làm tăng AUC và C_{max} của repaglinid tương ứng là 2,3 lần (khoảng tin cậy 90%: 2,03 – 2,63 lần) và 1,6 lần (khoảng tin cậy 90%: 1,42 – 1,84 lần). 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 thuốc 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 (là thuốc ức chế CYP1A2) liều lặp lại 30 mg/kg/ngày dạng viên nén phân tán và theophyllin (cơ chất của CYP1A2) liều đơn 120 mg đã dẫn đến tăng AUC của theophyllin 84% (khoảng tin cậy 90%: 73 – 95%). C_{max} của theophyllin 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 phải dùng đồng thời, cần theo dõi nồng độ theophyllin và nên xem xét giảm liều theophyllin. Chưa thể loại trừ sự tương tác thuốc giữa deferasirox và các cơ chất khác của CYP1A2. Đối với các thuốc được chuyển hóa chủ yếu qua CYP1A2 và có khoảng điều trị hẹp (như 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 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. Việc 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 lâm sàng khi dùng kết hợp deferasirox với các thuốc này.

Dùng đồng thời deferasirox với busulfan dẫn đến làm tăng AUC của busulfan, nhưng cơ chế tương tác thuốc chưa được biết rõ. Nếu có thể, cần tiến hành đánh giá dược động học (AUC, độ thanh thải) đối với liều thử busulfan để điều 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 gặp nhất được báo cáo trong khi điều trị lâm sàng 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 phát 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 tác dụng không mong muốn 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 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 ($\geq 1/1000$ đến $< 1/100$); hiếm gặp ($\geq 1/10000$ đến $< 1/1000$); rất hiếm gặp ($< 1/10000$); Chưa rõ tần suất (không thể ước tính từ các dữ liệu hiện có). Trong mỗi nhóm xếp theo tần suất, các tác dụng không mong muốn được trình bày theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần.

Rối loạn máu và hệ bạch huyết	
Chưa rõ tần suất	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	
Chưa rõ tần suất	Phản ứng quá mẫn (bao gồm phản ứng phản vệ và phù mạch) ¹
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	
Chưa rõ tần suất	Nhiễm toan chuyển hóa ¹
Rối loạn tâm thần	
Ít gặp	Lo lắng, rối loạn giấc ngủ
Rối loạn hệ thần kinh	
Thường gặp	Đau đầu

Ít gặp	Chóng mặt
Rối loạn về mắt	
Ít gặp	Đục thủy tinh thể, hoàng điểm
Hiếm gặp	Viêm dây thần kinh thị giác
Rối loạn tai và ốc tai	
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, 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 đường tiêu hóa ¹ , viêm tụy cấp ¹
Rối loạn gan-mật	
Thường gặp	Tăng transaminase
Ít gặp	Viêm gan, sỏi mật
Chưa rõ tần suất	Suy gan ^{1, 2}
Rối loạn da và mô dưới da	
Thường gặp	Phát ban, ngứa
Ít gặp	Rối loạn sắc tố
Hiếm gặp	Phản ứng thuốc có kèm theo tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS)
Chưa rõ tần suất	Hội chứng Stevens-Johnson ¹ , viêm mạch do quá mẫn ¹ , mày đay ¹ , ban đỏ 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 ở ống thận ² (hội chứng Fanconi mắc phải), glucose niệu
Chưa rõ tần suất	Suy thận cấp ^{1,2} , viêm thận ống thận kẽ ¹ , bệnh sỏi thận ¹ , hoại tử ống thận ¹
Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ dùng thuốc	
Ít gặp	Sốt, phù, mệt mỏi
¹ 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 đáng tin cậy về tần suất hoặc mối 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.	

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 toan 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 ít 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 mờ 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%), phát 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.

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 lên đến 5 năm không bị ảnh hưởng.

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

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.

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 và hồi phục sau khi ngừng thuốc. Một trường hợp dùng nhầm liều đơn 90 mg/kg dẫn đến hội chứng Fanconi và đã khỏi bệnh sau khi điều trị.

Cách xử trí khi dùng thuốc quá liều

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

12. Đặc tính dược lực học:

Nhóm dược lý: thuốc tạo phức chelat với sắt.

Mã ATC: V03AC03

Cơ chế tác động

Deferasirox là thuốc dùng đường uống tạo phức chelat có tính chọn lọc cao đối với ion sắt III. Phân tử deferasirox gồm 3 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 thalassemia 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.

13. Đặc tính dược động học:

Sinh khả dụng của deferasirox 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 360 mg) tương đương với 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 dạng viên nén phân tán được hấp thu sau khi dùng đường uống với thời gian trung bình đến khi đạt được nồng độ tối đa trong huyết tương (t_{max}) 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 (AUC) của deferasirox 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.

Nghiên cứu ảnh hưởng của thức ăn lên dạng viên nén bao phim ở 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 giàu chất béo (hàm 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 gia tăng C_{max} do sự 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 nên dùng dạng viên nén bao phim vào lúc đói hoặc với bữa ăn nhẹ.

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

Deferasirox chủ yếu được glucuronid hóa bởi UGT1A1 và ở mức độ ít 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 bằng hydroxyurea đã được quan sát *in vitro*.

Thải trừ

Deferasirox và các chất chuyển hóa của nó chủ yếu được thải trừ qua phân (84% liều dùng). Thải trừ 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 8 – 16 giờ. Các chất vận chuyển MRP2 (protein 2 kháng đa thuốc) và MXR [BCRP (protein kháng ung thư vú)] tham gia vào sự bài tiết deferasirox qua mật.

Tính tuyến tính

C_{max} và AUC_{0-24 giờ} của deferasirox tăng gần tuyến tính với liều dùng ở trạng thái ổn định. Nồng độ khi dùng đa liều, nồng độ thuốc tăng lên theo hệ số tích lũy 1,3-2,3.

Đối tượng đặc biệt

Trẻ em

Nồng độ thuốc toàn bộ ở thiếu niên (12 đến 17 tuổi) và trẻ em (2 đến dưới 12 tuổi) đối với deferasirox sau khi dùng liều đơn và đa liều thấp hơn so với người lớn. Ở trẻ em dưới 6 tuổi, nồng độ thấp hơn khoảng 50% so với người lớn. Vì liều dùng được điều chỉnh cá thể hóa 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

Nữ giới có độ thanh thải biểu kiến của deferasirox thấp hơn một cách vừa phải (khoảng 17,5%) so với nam giới. Vì liều dùng được điều chỉnh cá thể hóa cho từng bệnh nhân tùy theo đáp ứng nên điều này khó có thể gây ra các hậu quả trên lâm sàng.

Người cao tuổi

Dược động học của deferasirox chưa được nghiên cứu trên người 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 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 nồng độ 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 một đối tượng suy gan nặng (Child Pugh loại C).

14. Quy cách đóng gói:

NOCOPPA 90: Hộp 3 vỉ x 10 viên nén bao phim, kèm 1 tờ hướng dẫn sử dụng.

NOCOPPA 180: Hộp 3 vỉ x 10 viên nén bao phim, kèm 1 tờ hướng dẫn sử dụng.

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, tránh ánh sáng, 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 25 tháng 12 năm 2024



GIÁM ĐỐC
Bà Minh Thành