

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC



Arphosbi 125

GMP - WHO

ĐỀ XA TÂM TAY TRẺ EM.

ĐỌC RỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG.

THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO ĐƠN THUỐC.

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC: cho 1 viên:

Thành phần dược chất: Deferasirox 125 mg.

Thành phần tá dược: Mannitol, Cellulose vi tinh thể (Avicel PH 101), PVP K30, Natri lauryl sulfat, Crospovidon, Natri clorid, Aerosil-200, Magnesi stearat.

DẠNG BẢO CHẾ: Viên nén phân tán, màu trắng đến trắng ngà, hình tròn, cạnh và thành viên lành lặn.

CHỈ ĐỊNH

Điều trị quá tải sắt mạn tính do truyền máu (thừa sắt do truyền máu):

Điều trị quá tải sắt mạn tính do truyền máu ở bệnh nhân từ 2 tuổi trở lên.

Điều trị quá tải sắt mạn tính trong hội chứng thalassemia không phụ thuộc truyền máu:

Điều trị quá tải sắt mạn tính ở bệnh nhân từ 10 tuổi trở lên mắc hội chứng thalassemia không phụ thuộc truyền máu (NTDT), có nồng độ sắt ở gan (LIC) ít nhất 5 mg sắt trên mỗi gam gan khô (mg Fe / g dw) và ferritin huyết thanh lớn hơn 300 µg/L.

Hạn chế sử dụng:

Sự an toàn và hiệu quả của thuốc khi dùng cùng với liệu pháp thải sắt khác chưa được thiết lập.

CÁCH DÙNG - LIỀU DÙNG:

Cách dùng:

Không nhai hoặc nuốt cả viên.

Uống 1 lần/ngày khi bụng đói ít nhất 30 phút trước khi ăn, tốt nhất là vào cùng một thời điểm mỗi ngày. Phân tán hoàn toàn viên nén bằng cách khuấy trong nước, nước cam hoặc nước táo cho đến khi thu được hỗn dịch mịn. Không dùng với các sản phẩm kháng acid có chứa nhôm.

Liều dùng:

Điều trị quá tải sắt mạn tính do truyền máu (thừa sắt do truyền máu):

Thuốc chỉ nên được xem xét khi bệnh nhân có bằng chứng về tình trạng quá tải sắt mạn tính do truyền máu. Bằng chứng phải bao gồm việc truyền ít nhất 100 ml / kg tế bào hồng cầu lắng (ví dụ, ít nhất 20 đơn vị hồng cầu lắng cho một người cân nặng hơn 40 kg) và ferritin huyết thanh luôn lớn hơn 1000 µg/L.

Trước khi bắt đầu điều trị hoặc tăng liều, đánh giá:

- Mức độ ferritin huyết thanh
- Chức năng thận ban đầu
- Lấy creatinin huyết thanh lặp lại (do sự thay đổi trong các phép đo) để thiết lập đường cơ sở chính xác.
- Ước tính mức lọc cầu thận (eGFR). Sử dụng phương trình dự đoán phù hợp cho bệnh nhân trưởng thành (ví dụ: phương pháp CKD-EPI, MDRD) và trẻ em (ví dụ: phương trình Schwartz).
- Lấy nước tiểu và điện giải trong huyết thanh để đánh giá chức năng của ống thận.
- Transaminase huyết thanh và bilirubin.
- Kiểm tra thính giác và nhãn khoa ban đầu.

Bắt đầu điều trị:

Liều khởi đầu được khuyến cáo cho bệnh nhân từ 2 tuổi trở lên với eGFR lớn hơn 60 mL/phút/1,73m² là 20 mg/kg khối lượng cơ thể, 1 lần/ngày. Tính liều (mg/kg/ngày) cho toàn bộ viên thuốc gần nhất.

Trong quá trình điều trị:

- Theo dõi ferritin huyết thanh hàng tháng và điều chỉnh liều nếu cần thiết cứ sau 3-6 tháng dựa trên xu hướng ferritin huyết thanh.
- Sử dụng liều tối thiểu có hiệu quả để đạt được xu hướng giảm ferritin.
- Thực hiện điều chỉnh liều theo từng nấc 5 hoặc 10 mg/kg và điều chỉnh phù hợp với mục tiêu điều trị và đáp ứng điều trị của từng bệnh nhân.
- Ở những bệnh nhân không được kiểm soát đầy đủ với liều 30 mg mỗi kg (ví dụ, nồng độ ferritin huyết thanh liên tục trên 2500 µg/L và không thấy xu hướng giảm theo thời gian), có thể cân nhắc tăng liều đến 40 mg/kg. Liều trên 40 mg/kg không được khuyến cáo.
- Điều chỉnh liều dựa trên nồng độ ferritin huyết thanh:
 - Nếu ferritin huyết thanh giảm xuống dưới 1000 µg/L trong 2 lần khám liên tiếp, hãy cân nhắc giảm liều, đặc biệt nếu liều lớn hơn 25 mg/kg/ngày.
 - Nếu ferritin huyết thanh giảm xuống dưới 500 µg/L, hãy dùng thuốc và tiếp tục theo dõi hàng tháng.
 - Đánh giá sự cần thiết phải điều trị thải sắt liên tục cho những bệnh nhân không còn cần truyền máu thường xuyên.
 - Sử dụng liều tối thiểu có hiệu quả để duy trì nồng độ sắt trong khoảng mục tiêu.
- Theo dõi công thức máu, chức năng gan, chức năng thận và ferritin hàng tháng.
- Dùng thuốc cho bệnh nhân nhi mắc bệnh cấp tính, có thể gây ra sự suy giảm thể tích, chẳng hạn như nôn mửa, tiêu chảy hoặc giảm lượng uống kéo dài và theo dõi thường xuyên hơn. Tiếp tục điều trị khi thích hợp, dựa trên các đánh giá về chức năng thận, khi lượng uống và thể tích uống bình thường.

Hội chứng thalassemia không phụ thuộc truyền máu (NTDT):

Điều trị chỉ nên được xem xét khi một bệnh nhân mắc hội chứng NTDT có LIC ít nhất 5 mg Fe / g dw và ferritin huyết thanh lớn hơn 300 µg/L.

Trước khi bắt đầu trị liệu, hãy lấy:

- LIC bằng sinh thiết gan hoặc bằng phương pháp đã được FDA công bố hoặc phê duyệt để xác định bệnh nhân điều trị bằng liệu pháp deferasirox.
- Nồng độ ferritin huyết thanh trong ít nhất 2 lần đo cách nhau 1 tháng.
- Chức năng thận ban đầu:
 - Lấy creatinin huyết thanh lặp lại (do sự thay đổi trong các phép đo) để thiết lập đường cơ sở chính xác.
 - Tính toán eGFR. Sử dụng một phương trình dự đoán phù hợp cho bệnh nhân trưởng thành (ví dụ: phương pháp CKD-EPI, MDRD) và ở bệnh nhân nhi (ví dụ: phương trình Schwartz).
 - Lấy nước tiểu và điện giải trong huyết thanh để đánh giá chức năng của ống thận.
- Transaminase huyết thanh và bilirubin
- Kiểm tra thính giác và nhãn khoa ban đầu.

Bắt đầu điều trị:

- Liều khởi đầu được khuyến cáo cho bệnh nhân có eGFR trên 60 mL/phút/1,73 m² là 10 mg/kg cân nặng, uống mỗi ngày một lần. Tính liều (mg/kg/ngày) cho toàn bộ viên thuốc gần nhất.
- Nếu LIC ban đầu lớn hơn 15 mg Fe / g dw, cân nhắc tăng liều lên 20 mg/kg/ngày sau 4 tuần.

Trong quá trình điều trị:

- Theo dõi ferritin huyết thanh hàng tháng. Ngừng điều trị khi ferritin huyết thanh dưới 300 µg/L và lấy LIC để xác định xem LIC có giảm xuống dưới 3 mg Fe / g dw hay không.
- Sử dụng liều tối thiểu có hiệu quả để đạt được xu hướng giảm ferritin.
- Theo dõi LIC cứ sau 6 tháng.

- Sau 6 tháng điều trị, nếu LIC vẫn lớn hơn 7 mg Fe / g dw, hãy tăng liều deferasirox lên tối đa 20 mg / kg / ngày. Không vượt quá tối đa 20 mg / kg / ngày.
 - Nếu sau 6 tháng điều trị, LIC là 3 - 7 mg Fe / g dw, tiếp tục điều trị bằng deferasirox với liều không quá 10 mg / kg / ngày.
 - Khi LIC dưới 3 mg Fe / g dw, ngừng điều trị với deferasirox và tiếp tục theo dõi LIC.
 - Theo dõi công thức máu, chức năng gan, chức năng thận và ferritin hàng tháng.
 - Tăng tần suất theo dõi cho bệnh nhân nhi mắc bệnh cấp tính, có thể gây ra sự suy giảm thể tích, chẳng hạn như nôn mửa, tiêu chảy hoặc giảm lượng uống kéo dài. Cân nhắc gián đoạn liều cho đến khi lượng uống và tình trạng thể tích là bình thường.
- Bắt đầu điều trị lại khi LIC tăng trở lại trên 5 mg Fe/g dw

Bệnh nhân suy gan hoặc suy thận:

Bệnh nhân suy gan:

Suy gan nhẹ (Child-Pugh A): Không cần điều chỉnh liều.

Suy gan trung bình (Child-Pugh B): Giảm 50% liều khởi đầu.

Suy gan nặng (Child-Pugh C): Tránh dùng thuốc.

Bệnh nhân suy thận:

Không dùng thuốc cho người lớn hoặc trẻ em có eGFR dưới 40 mL/phút/1,73 m².

Đối với bệnh nhân suy thận (eGFR 40-60 mL/phút/1,73 m²): giảm 50% liều khởi đầu.

Thận trọng với bệnh nhân nhi có eGFR trong khoảng từ 40 đến 60 mL/phút/1,73 m². Nếu cần điều trị, dùng liều tối thiểu có hiệu quả và theo dõi chức năng thận thường xuyên. Hiệu chỉnh liều cụ thể dựa trên sự cải thiện tổn thương thận.

Điều chỉnh liều cho việc giảm chức năng thận khi đang sử dụng thuốc.

Thuốc chống chỉ định cho bệnh nhân có eGFR dưới 40 mL/phút/1,73 m².

Trường hợp suy giảm chức năng thận khi đang dùng thuốc, điều chỉnh liều như sau:

Quá tải sắt do truyền máu (thừa sắt do truyền máu):

- Người lớn:

Nếu creatinin huyết thanh tăng 33% trở lên so với mức trung bình ban đầu, hãy đo lại creatinin huyết thanh trong vòng 1 tuần, và nếu vẫn tăng 33% trở lên, hãy giảm liều 10 mg/kg.

- Bệnh nhân nhi (2-17 tuổi):

- Giảm liều 10 mg/kg nếu eGFR giảm hơn 33% dưới mức trung bình ban đầu và đo lại eGFR trong vòng 1 tuần.
- Ngừng dùng thuốc trong trường hợp bệnh cấp tính, có thể gây suy giảm thể tích như nôn mửa, tiêu chảy hoặc giảm lượng uống kéo dài và theo dõi thường xuyên hơn. Điều trị lại khi thích hợp, dựa trên đánh giá chức năng thận, khi lượng uống và trạng thái thể tích bình thường. Tránh sử dụng các thuốc gây độc cho thận khác.
- Trường hợp suy giảm chức năng thận, đánh giá lợi ích và nguy cơ của việc tiếp tục sử dụng thuốc. Sử dụng liều tối thiểu có hiệu quả và theo dõi chức năng thận thường xuyên hơn, bằng cách đánh giá chức năng ống thận và cầu thận. Hiệu chỉnh liều dựa trên tổn thương thận. Cân nhắc giảm liều hoặc ngừng thuốc và sử dụng liệu pháp ít gây độc cho thận cho đến khi chức năng thận được cải thiện. Nếu có dấu hiệu tổn thương ống thận hoặc cầu thận khi có các yếu tố nguy cơ khác như suy giảm thể tích, hãy giảm hoặc ngừng dùng thuốc để ngăn ngừa tổn thương thận nghiêm trọng và không hồi phục.

- Tất cả bệnh nhân (bất kể tuổi tác):

Ngừng điều trị đối với eGFR dưới 40 mL/phút/1,73 m²

Hội chứng thalassemia không phụ thuộc truyền máu:

- Người lớn:

Nếu creatinin huyết thanh tăng từ 33% trở lên so với mức trung bình ban đầu, đo lại creatinin huyết thanh trong vòng 1 tuần, và nếu vẫn tăng từ 33% trở lên, hãy ngừng điều trị nếu dùng liều 5 mg/kg, hoặc giảm 50% liều dùng nếu liều là 10 hoặc 20 mg/kg.

- Bệnh nhân nhi (10-17 tuổi):

- Giảm liều 5 mg/kg nếu eGFR giảm hơn 33% dưới mức trung bình ban đầu và đo lại eGFR trong vòng 1 tuần.
- Tăng tần suất theo dõi đối với bệnh nhân nhi mắc bệnh cấp tính, có thể gây suy giảm thể tích như nôn mửa, tiêu chảy hoặc giảm lượng uống kéo dài. Cân nhắc ngắt liều cho đến khi lượng uống và trạng thái thể tích bình thường. Tránh sử dụng các thuốc gây độc cho thận khác.
- Trường hợp suy giảm chức năng thận, đánh giá lợi ích và nguy cơ của việc tiếp tục sử dụng thuốc. Sử dụng liều tối thiểu có hiệu quả và theo dõi chức năng thận thường xuyên hơn, bằng cách đánh giá chức năng ống thận và cầu thận. Hiệu chỉnh liều dựa trên tổn thương thận. Cân nhắc giảm liều hoặc ngừng thuốc và sử dụng liệu pháp ít gây độc cho thận cho đến khi chức năng thận được cải thiện. Nếu có dấu hiệu tổn thương ống thận hoặc cầu thận khi có các yếu tố nguy cơ khác như suy giảm thể tích, hãy giảm hoặc ngừng dùng thuốc để ngăn ngừa tổn thương thận nghiêm trọng và không hồi phục.

- Tất cả bệnh nhân (bất kể tuổi tác):

Ngừng điều trị đối với eGFR dưới 40 mL/phút/1,73 m²

Điều chỉnh liều khi sử dụng đồng thời với các thuốc khác:

Thuốc gây cảm ứng UDP-glucuronosyltransferase (UGT):

Sử dụng đồng thời với các chất gây cảm ứng UGT làm giảm nồng độ toàn thân của thuốc. Tránh sử dụng đồng thời với các chất gây cảm ứng UGT mạnh (như rifampicin, phenytoin, phenobarbital, ritonavir). Nếu cần phải sử dụng thuốc này cùng với chất gây cảm ứng UGT mạnh, hãy cân nhắc tăng liều khởi đầu lên 50% và theo dõi nồng độ ferritin huyết thanh và đáp ứng lâm sàng để điều chỉnh liều tiếp theo.

Các thuốc cô lập acid mật:

Sử dụng đồng thời với các thuốc cô lập acid mật làm giảm nồng độ toàn thân của thuốc. Tránh sử dụng đồng thời với các thuốc cô lập acid mật (như cholestyramin, colestevlam, colestipol). Nếu phải sử dụng thuốc này cùng với thuốc cô lập acid mật, hãy cân nhắc tăng liều khởi đầu lên 50% và theo dõi nồng độ ferritin huyết thanh và đáp ứng lâm sàng để điều chỉnh liều tiếp theo.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

- GFR ước tính dưới 40 mL/phút/1,73 m².
- Tình trạng hoạt động kém.
- Hội chứng loạn sinh tủy có nguy cơ cao (nhóm bệnh nhân này không được nghiên cứu và dự đoán sẽ không có lợi từ liệu pháp thải sắt).
- U ác tính tiến triển.
- Số lượng tiểu cầu dưới $50 \times 10^9/L$.
- Quá mẫn cảm với deferasirox hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:

Tổn thương thận cấp tính, bao gồm suy thận cấp tính cần lọc máu và nhiễm độc ống thận gồm hội chứng Fanconi

Thuốc chống chỉ định cho bệnh nhân có eGFR dưới 40 mL/phút/1,73 m². Thận trọng ở bệnh nhân nhi có eGFR trong khoảng từ 40 đến 60 mL/phút/1,73 m². Nếu điều trị là cần thiết, sử dụng liều tối thiểu có hiệu quả và theo dõi chức năng thận thường xuyên. Hiệu chỉnh liều cụ thể dựa trên sự cải thiện tổn thương thận. Với bệnh nhân suy thận (eGFR 40-60 mL/phút/1,73 m²), giảm 50% liều khởi đầu.

Thuốc có thể gây tổn thương thận cấp tính gồm suy thận cần lọc máu, có thể dẫn đến tử vong. Dựa trên kinh nghiệm sau lưu hành, hầu hết các trường hợp tử vong đều xảy ra ở bệnh nhân có

hiều bệnh đi kèm và bệnh nhân ở giai đoạn nặng của rối loạn huyết học. Trong các thử nghiệm lâm sàng, người lớn và trẻ em điều trị bằng deferasirox không có bệnh thận từ trước, creatinin huyết thanh và protein niệu tăng nhẹ, phụ thuộc vào liều. Người có bệnh thận từ trước và sử dụng đồng thời với các thuốc gây độc cho thận khác có thể làm tăng nguy cơ tổn thương thận cấp tính ở người lớn và trẻ em. Các bệnh cấp tính liên quan đến suy giảm thể tích và quá tải có thể làm tăng nguy cơ tổn thương thận cấp tính ở bệnh nhân nhi. Ở bệnh nhân nhi, eGFR giảm nhẹ có thể dẫn đến tăng phơi nhiễm với deferasirox, đặc biệt ở bệnh nhân trẻ tuổi có diện tích bề mặt cơ thể điển hình của bệnh nhân dưới 7 tuổi. Điều này có thể dẫn đến một chu kỳ làm suy giảm chức năng thận và tăng tiếp xúc với thuốc, trừ khi giảm liều hoặc ngắt liều. Độc tính trên ống thận gồm hội chứng Fanconi mắc phải, đã được báo cáo ở bệnh nhân điều trị bằng deferasirox, hay gặp ở bệnh nhân nhi mắc bệnh beta-thalassemia và nồng độ ferritin huyết thanh dưới 1500 µg/L.

Đánh giá chức năng cầu thận và ống thận trước khi bắt đầu điều trị hoặc tăng liều. Sử dụng các phương trình dự đoán đã được thẩm định để ước tính GFR ở người lớn và trẻ em. Lấy điện giải huyết thanh và phân tích nước tiểu ở tất cả bệnh nhân để đánh giá chức năng ống thận.

Theo dõi tất cả bệnh nhân về những thay đổi eGFR và độc tính trên ống thận hàng tuần trong tháng đầu tiên sau khi bắt đầu hoặc điều chỉnh liều pháp điều trị và ít nhất là hàng tháng sau đó. Theo dõi ferritin huyết thanh hàng tháng để đánh giá tình trạng quá tải. Sử dụng liều tối thiểu để thiết lập và duy trì nồng độ sắt ở mức thấp. Theo dõi chức năng thận thường xuyên hơn ở bệnh nhân mắc bệnh thận từ trước hoặc suy giảm chức năng thận. Ở bệnh nhân nhi, ngừng dùng thuốc trong các bệnh cấp tính, có thể gây suy giảm thể tích như nôn mửa, tiêu chảy hoặc giảm lượng uống kéo dài và theo dõi chức năng thận thường xuyên hơn. Điều chỉnh kịp thời sự thiếu hụt chất lỏng để ngăn ngừa tổn thương thận. Điều trị lại khi thích hợp, dựa trên đánh giá chức năng thận, khi lượng uống và trạng thái thể tích bình thường.

Nhiễm độc gan và suy gan

Thuốc có thể gây tổn thương gan, từ vong ở một số bệnh nhân. Trong nghiên cứu 1, 4 bệnh nhân (1,3%) đã ngừng dùng deferasirox do nhiễm độc gan (viêm gan do thuốc ở 2 bệnh nhân và tăng transaminase huyết thanh ở 2 bệnh nhân khác). Nhiễm độc gan dường như phổ biến hơn ở bệnh nhân trên 55 tuổi. Suy gan phổ biến hơn ở bệnh nhân có bệnh đi kèm gồm xơ gan và suy đa cơ quan.

Tổn thương và suy gan cấp tính, bao gồm cả gây tử vong, đã xảy ra ở bệnh nhân điều trị bằng deferasirox. Suy gan kết hợp với tổn thương thận cấp tính ở bệnh nhân nhi có nguy cơ quá tải khi suy giảm thể tích. Ngừng dùng thuốc khi có nghi ngờ tổn thương gan cấp tính hoặc tổn thương thận cấp tính và trong tình trạng suy giảm thể tích. Theo dõi chức năng gan và thận thường xuyên hơn ở bệnh nhân nhi đang dùng thuốc trong khoảng liều 20-40 mg/kg/ngày và khi nồng độ sắt về gần mức bình thường. Sử dụng liều tối thiểu có hiệu quả để đạt được và duy trì nồng độ sắt ở mức thấp.

Đo transaminase (AST và ALT) và bilirubin ở tất cả bệnh nhân trước khi bắt đầu điều trị và sau mỗi 2 tuần trong tháng đầu tiên và ít nhất là hàng tháng sau đó. Cân nhắc điều chỉnh liều hoặc ngừng điều trị đối với những trường hợp tăng cao hoặc kéo dài.

Tránh dùng thuốc cho bệnh nhân suy gan nặng (Child-Pugh C). Giảm liều khởi đầu ở bệnh nhân suy gan trung bình (Child -Pugh B). Bệnh nhân suy gan nhẹ (Child -Pugh A) hoặc trung bình (Child-Pugh B) có nguy cơ nhiễm độc gan cao hơn.

Loét, xuất huyết và thủng tiêu hóa (GI)

Xuất huyết tiêu hóa, bao gồm cả tử vong đã được báo cáo, đặc biệt ở bệnh nhân cao tuổi có bệnh lý huyết học ác tính tiến triển và / hoặc số lượng tiểu cầu thấp. Kích ứng, loét và xuất huyết đường tiêu hóa trên không gây tử vong đã được báo cáo ở một số bệnh nhân gồm trẻ em và thanh thiếu niên sử dụng deferasirox. Theo dõi các dấu hiệu và triệu chứng loét và xuất huyết tiêu hóa trong khi điều trị bằng thuốc, nhanh chóng bắt đầu đánh giá và điều trị bổ sung nếu có nghi ngờ tác dụng bất lợi nghiêm trọng trên đường tiêu hóa. Nguy cơ xuất huyết tiêu hóa có thể tăng khi dùng kết hợp với các thuốc có khả năng gây loét hoặc xuất huyết như thuốc chống viêm không

steroid (NSAIDs), corticosteroid, bisphosphonat đường uống hoặc thuốc chống đông. Đã có báo cáo về loét với thủng tiêu hóa (bao gồm cả tử vong).

Úc chế tủy xương

Giảm bạch cầu trung tính, mất bạch cầu hạt, thiếu máu nặng thêm và giảm tiểu cầu, bao gồm cả các trường hợp tử vong đã được báo cáo trên bệnh nhân điều trị bằng deferasirox. Tiền sử rối loạn huyết học có thể làm tăng nguy cơ này. Theo dõi công thức máu ở tất cả bệnh nhân. Ngừng điều trị với deferasirox ở bệnh nhân giảm tế bào máu cho đến khi nguyên nhân được xác định. Thuốc chống chỉ định cho bệnh nhân có số lượng tiểu cầu dưới $50 \times 10^9/L$.

Nguy cơ nhiễm độc liên quan đến tuổi

Bệnh nhân cao tuổi

Deferasirox có liên quan đến các phản ứng bất lợi nghiêm trọng và gây tử vong ở người lớn, chủ yếu là bệnh nhân cao tuổi sau khi đưa thuốc ra thị trường. Theo dõi nguy cơ nhiễm độc ở bệnh nhân cao tuổi điều trị bằng deferasirox thường xuyên hơn.

Bệnh nhân nhi:

Deferasirox có liên quan đến các phản ứng bất lợi nghiêm trọng và gây tử vong ở bệnh nhân nhi sau khi đưa thuốc ra thị trường. Những trường hợp này thường liên quan đến sự suy giảm thể tích hoặc tiếp tục dùng deferasirox liều 20-40 mg/kg/ngày khi nồng độ sắt trong cơ thể đã về gần hoặc ở mức bình thường. Ngừng dùng thuốc ở bệnh nhân suy giảm thể tích và sử dụng lại khi chức năng thận và thể tích dịch bình thường trở lại. Theo dõi chức năng gan và thận thường xuyên hơn khi suy giảm thể tích và ở bệnh nhân dùng deferasirox trong khoảng 20-40 mg/kg/ngày khi nồng độ sắt về gần mức bình thường. Sử dụng liều tối thiểu có hiệu quả để đạt được và duy trì nồng độ sắt ở mức thấp.

Quá tải

Đối với bệnh nhân quá tải sắt do truyền máu, đo ferritin huyết thanh hàng tháng để đánh giá khả năng quá tải sắt. Một phân tích trên các bệnh nhân nhi điều trị bằng deferasirox trong các thử nghiệm lâm sàng gộp ($n = 158$) cho thấy tỷ lệ tác dụng bất lợi trên thận cao hơn ở bệnh nhân dùng liều trên 25 mg/kg/ngày, trong khi ferritin huyết thanh dưới $1000 \mu g/L$. Cân nhắc giảm liều hoặc theo dõi chặt chẽ chức năng gan, thận và nồng độ ferritin huyết thanh trong những giai đoạn này. Sử dụng liều tối thiểu có hiệu quả để duy trì nồng độ sắt ở mức thấp.

Nếu ferritin huyết thanh giảm xuống dưới $1000 \mu g/L$ trong 2 lần khám liên tiếp, hãy cân nhắc giảm liều, đặc biệt nếu liều deferasirox lớn hơn 25 mg/kg/ngày. Nếu ferritin huyết thanh giảm xuống dưới $500 \mu g/L$, hãy ngừng điều trị bằng deferasirox và tiếp tục theo dõi hàng tháng. Đánh giá nhu cầu thải sắt liên tục cho bệnh nhân không cần truyền máu thường xuyên. Sử dụng liều tối thiểu có hiệu quả để duy trì nồng độ sắt trong khoảng mục tiêu. Tiếp tục sử dụng deferasirox trong khoảng 20 đến 40 mg/kg/ngày khi nồng độ sắt trong cơ thể đang về gần hoặc trong mức bình thường có thể dẫn đến các tác dụng bất lợi đe dọa tính mạng.

Đối với bệnh nhân bị NTDT, đo LIC bằng sinh thiết gan hoặc bằng phương pháp đã được FDA công bố hoặc phê duyệt để theo dõi bệnh nhân điều trị bằng deferasirox sau mỗi 6 tháng. Ngừng dùng deferasirox khi LIC dưới 3 mg Fe/g dw. Đo ferritin huyết thanh hàng tháng và nếu ferritin huyết thanh giảm xuống dưới $300 \mu g/L$, ngừng dùng deferasirox và lấy LIC để xác nhận.

Quá mẫn

Deferasirox có thể gây phản ứng quá mẫn nghiêm trọng (như sốc phản vệ và phù mạch), thường xảy ra trong tháng đầu điều trị. Nếu phản ứng nghiêm trọng, hãy ngừng deferasirox và tiến hành can thiệp y tế thích hợp. Thuốc chống chỉ định cho bệnh nhân đã biết quá mẫn với các chế phẩm deferasirox và không nên dùng lại cho bệnh nhân đã có phản ứng quá mẫn trước đó với các sản phẩm deferasirox do nguy cơ sốc phản vệ.

Phản ứng da nghiêm trọng

Các phản ứng bất lợi nghiêm trọng trên da (SCARs), bao gồm hội chứng Stevens-Johnson (SJS), hoại tử biểu bì nhiễm độc (TEN) và phản ứng thuốc với tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS) có thể đe dọa đến tính mạng hoặc tử vong đã được báo cáo trong khi điều trị bằng deferasirox. Các trường hợp hồng ban đa dạng đã được quan sát. Tư vấn cho bệnh nhân về các dấu hiệu và triệu chứng của phản ứng da nghiêm trọng, và theo dõi chặt chẽ. Nếu nghi ngờ

có bất kỳ phản ứng da nghiêm trọng nào, hãy ngừng dùng deferasirox ngay lập tức và không sử dụng trở lại.

Phát ban da

Phát ban có thể xảy ra trong quá trình điều trị bằng deferasirox. Đối với phát ban ở mức độ nhẹ đến trung bình, có thể tiếp tục dùng thuốc mà không cần điều chỉnh liều, vì phát ban thường tự khỏi. Trong trường hợp nghiêm trọng, ngừng điều trị. Có thể cân nhắc sử dụng lại với liều thấp hơn sau khi hết phát ban.

Bất thường về thính giác và mắt

Rối loạn thính giác (mất thính giác tần số cao, giảm thính lực) và rối loạn mắt (đục thủy tinh thể, tăng nhãn áp và rối loạn võng mạc) đã được báo cáo với tần suất dưới 1% khi điều trị bằng deferasirox trong các nghiên cứu lâm sàng. Tần suất tác dụng phụ về thính giác không phân biệt quan hệ nhân quả tăng lên ở bệnh nhân nhi dùng liều 25 mg/kg/ngày khi ferritin huyết thanh dưới 1000 µg/L.

Kiểm tra thính giác và nhãn khoa (bao gồm kiểm tra đèn khe và soi đáy mắt giãn) trước khi bắt đầu điều trị bằng deferasirox và sau đó đo lại đều đặn (sau mỗi 12 tháng). Nếu các rối loạn được ghi nhận, hãy theo dõi thường xuyên hơn, cân nhắc giảm hoặc ngắt liều.

Cảnh báo tá dược:

Thuốc này có chứa dưới 1 mmol (23 mg) natri trong mỗi viên, về cơ bản được xem như không chứa natri.

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

Phụ nữ có thai:

Không có nghiên cứu nào về việc sử dụng thuốc ở phụ nữ mang thai để biết các nguy cơ liên quan đến thuốc.

Sử dụng deferasirox cho chuột trong thời kỳ mang thai làm giảm khả năng sống của chuột con và tăng các dị tật trên thân ở con dục với liều bằng hoặc thấp hơn liều khuyến cáo cho người tính theo mg/m². Không có tác dụng nào đối với thai nhi được ghi nhận trên thỏ mang thai ở liều tương đương với liều khuyến cáo của người tính theo mg/m². Chỉ nên dùng thuốc trong thời kỳ mang thai nếu lợi ích mang lại vượt trội nguy cơ có thể xảy ra đối với thai nhi.

Nguy cơ tiềm ẩn của các dị tật bẩm sinh lớn và sảy thai đối với đối tượng được chỉ định còn chưa rõ. Tất cả các trường hợp mang thai đều có nguy cơ tiềm ẩn về dị tật bẩm sinh, sảy thai hoặc các tác dụng bất lợi khác. Tuy nhiên, nguy cơ tiềm ẩn trên dân số Hoa Kỳ về các dị tật bẩm sinh lớn là 2% đến 4% và sảy thai là 15% đến 20% các trường hợp mang thai được xác nhận lâm sàng.

Phụ nữ cho con bú:

Không có dữ liệu nào liên quan đến sự hiện diện của deferasirox hay các chất chuyển hóa trong sữa mẹ, ảnh hưởng của thuốc đối với trẻ bú mẹ hay sự tiết sữa. Deferasirox và các chất chuyển hóa được bài tiết vào sữa chuột. Do nhiều thuốc được bài tiết vào sữa mẹ và do khả năng gây phản ứng bất lợi nghiêm trọng ở trẻ bú mẹ từ deferasirox và các chất chuyển hóa, cần đưa ra quyết định ngừng cho con bú hay ngừng thuốc, có tính đến tầm quan trọng của thuốc đối với người mẹ.

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

Cảnh báo bệnh nhân bị chóng mặt để tránh lái xe hoặc vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC:

Thuốc kháng acid có chứa nhôm:

Việc sử dụng đồng thời với các thuốc kháng acid chứa nhôm chưa được nghiên cứu. Mặc dù deferasirox có ái lực với nhôm thấp hơn so với sắt, không dùng deferasirox với các thuốc kháng acid có chứa nhôm.

Các chất được chuyển hóa bởi CYP3A4.

Deferasirox có thể gây giảm nồng độ cơ chất CYP3A4 khi các thuốc này được dùng chung. Theo dõi chặt chẽ bệnh nhân về các dấu hiệu giảm hiệu quả khi sử dụng deferasirox với các thuốc được chuyển hóa bởi CYP3A4 (ví dụ: alfentanil, aprepitant, budesonid, buspiron, conivaptan, cyclosporin, darifenacin, kelodipin, fentanyl, hormonal contraceptive agents, indinavir, fluticason, lopinavir, lovastatin, lurasidon, maraviroc, midazolam, nisoldipin, pimoizid, quetiapin, quinidin, saquinavir, sildenafil, simvastatin, sirolimus, tacrolimus, tolvaptan, tipranavir, triazolam, ticagrelor, và vardenafil).

Các chất được chuyển hóa bởi CYP2C8.

Deferasirox ức chế CYP2C8 dẫn đến tăng nồng độ cơ chất CYP2C8 (ví dụ, repaglinid và paclitaxel) khi các thuốc này được dùng chung. Nếu deferasirox và repaglinid được sử dụng đồng thời, hãy xem xét giảm liều repaglinid và thực hiện theo dõi cẩn thận nồng độ glucose trong máu. Theo dõi chặt chẽ bệnh nhân về các dấu hiệu nhiễm độc liên quan đến phổi nhiễm khi deferasirox được phối hợp với các cơ chất CYP2C8 khác.

Các tác nhân được chuyển hóa bởi CYP1A2.

Deferasirox ức chế CYP1A2 dẫn đến sự gia tăng nồng độ cơ chất CYP1A2 (ví dụ: alosetron, caffeine, duloxetine, melatonin, ramelteon, tacrin, theophyllin, tizanidin) khi các thuốc này được dùng chung. Sự gia tăng nồng độ theophyllin trong huyết tương có thể gây kích thích thần kinh trung ương đáng kể trên lâm sàng hoặc các phản ứng bất lợi khác. Tránh sử dụng đồng thời theophyllin hoặc các cơ chất CYP1A2 khác có chỉ số điều trị hẹp (ví dụ: tizanidin) với deferasirox. Theo dõi nồng độ theophyllin và xem xét điều chỉnh liều theophyllin nếu bạn phải phối hợp theophyllin với deferasirox. Theo dõi chặt chẽ bệnh nhân về các dấu hiệu nhiễm độc liên quan đến phổi nhiễm khi deferasirox phối hợp với các thuốc khác được chuyển hóa bởi CYP1A2.

Các tác nhân gây cảm ứng chuyển hoá UDP-glucuronosyltransferase (UGT).

Deferasirox là cơ chất của UGT1A1 và UGT1A3 ở mức độ thấp hơn. Việc sử dụng đồng thời deferasirox với các chất gây cảm ứng UGT mạnh (ví dụ, rifampicin, phenytoin, phenobarbital, ritonavir) có thể làm giảm hiệu quả của deferasirox do giảm nồng độ deferasirox. Tránh sử dụng đồng thời các chất gây cảm ứng UGT mạnh với deferasirox. Cân nhắc tăng liều deferasirox ban đầu nếu bạn phải phối hợp các thuốc này với nhau.

Chất cô lập axit mật.

Tránh sử dụng đồng thời các chất cô lập axit mật (ví dụ, cholestyramin, colestevam, colestipol) với deferasirox do có thể làm giảm nồng độ deferasirox. Nếu bạn phải phối hợp các thuốc này với nhau, hãy cân nhắc tăng liều deferasirox ban đầu.

Busulfan

Đã thấy tăng tiếp xúc với busulfan khi sử dụng đồng thời với deferasirox. Theo dõi nồng độ busulfan trong huyết tương khi dùng cùng với deferasirox để điều chỉnh liều busulfan khi cần thiết.

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.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN (ADR):

Các phản ứng bất lợi có ý nghĩa lâm sàng sau đây cũng đã được trình bày trong các phần khác của tờ hướng dẫn sử dụng thuốc:

- Tồn thương thận cấp tính bao gồm suy thận cấp tính cần lọc máu và nhiễm độc ống thận gồm hội chứng Fanconi.
- Nhiễm độc gan và suy gan.
- Xuất huyết tiêu hóa.
- Úc chế tủy xương
- Quá mẫn.

- Phản ứng da nghiêm trọng.
- Phát ban da.
- Các bất thường về thính giác và mắt.

Kinh nghiệm thử nghiệm lâm sàng

Do các thử nghiệm lâm sàng được tiến hành trong các điều kiện khác nhau, tỷ lệ phản ứng bất lợi quan sát được trong các thử nghiệm lâm sàng của một loại thuốc không thể so sánh trực tiếp với tỷ lệ trong các thử nghiệm lâm sàng của một loại thuốc khác và có thể không phản ánh tỷ lệ quan sát được trong thực tế.

Quá tải sắt do truyền máu

Tổng cộng có 700 bệnh nhân người lớn và trẻ em đã được điều trị bằng deferasirox trong 48 tuần trong các nghiên cứu trước khi đưa thuốc ra thị trường. Trong số này có 469 bệnh nhân mắc bệnh beta-thalassemia, 99 người mắc chứng thiếu máu hiếm gặp và 132 người mắc bệnh hồng cầu hình liềm. Trong số những bệnh nhân này, 45% là nam giới, 70% là người da trắng và 292 bệnh nhân dưới 16 tuổi. Trong số bệnh nhân hồng cầu hình liềm, 89% bệnh nhân là người da đen. Thời gian điều trị trung bình ở những bệnh nhân hồng cầu hình liềm là 51 tuần. Trong số 700 bệnh nhân được điều trị, 469 bệnh nhân (403 bệnh nhân beta-thalassemia và 66 bệnh nhân thiếu máu hiếm gặp) được đưa vào phần mở rộng của các quy trình lâm sàng gốc. Trong các nghiên cứu mở rộng đang tiến hành, thời gian điều trị trung bình là 88 đến 205 tuần.

627 bệnh nhân mắc hội chứng rối loạn sinh tủy (MDS) đã được ghi danh trong 5 thử nghiệm không có đối chứng. Các nghiên cứu này thay đổi trong thời gian từ 1 đến 5 năm. Tỷ lệ ngừng sử dụng trong các nghiên cứu trong năm đầu tiên là 46% (AE 20%, không đồng ý 10%, tử vong 8%, khác 4%, bất thường trong phòng thí nghiệm 3% và thiếu hiệu quả 1%). Trong số 47 bệnh nhân tham gia nghiên cứu trong thời gian 5 năm, 10 bệnh nhân vẫn sử dụng deferasirox khi hoàn thành nghiên cứu.

Bảng 1 trình bày các phản ứng bất lợi xảy ra ở hơn 5% bệnh nhân beta-thalassemia điều trị bằng deferasirox (Nghiên cứu 1), bệnh nhân hồng cầu hình liềm (Nghiên cứu 3) và bệnh nhân MDS (nhóm MDS). Đau bụng, buồn nôn, nôn mửa, tiêu chảy, phát ban da và tăng creatinin huyết thanh là những phản ứng bất lợi thường gặp nhất được báo cáo, có nghi ngờ liên quan đến deferasirox. Các triệu chứng tiêu hóa, tăng creatinin huyết thanh và phát ban da có liên quan đến liều.

Bảng 1. Phản ứng bất lợi * xảy ra ở > 5% bệnh nhân điều trị bằng deferasirox trong nghiên cứu 1, nghiên cứu 3 và nhóm MDS

Phản ứng bất lợi	Nghiên cứu 1 (Beta-thalassemia)		Nghiên cứu 3 (Bệnh hồng cầu hình liềm)		Nhóm MSD
	Deferasirox N = 296 n (%)	Deferoxamine N = 290 n (%)	Deferasirox N = 132 n (%)	Deferoxamine N = 63 n (%)	Deferasirox N = 627 n (%)
Đau bụng**	63 (21)	41 (14)	37 (28)	9 (14)	145 (23)
Tiêu chảy	35 (12)	21 (7)	26 (20)	3 (5)	297 (47)
Tăng creatinin***	33 (11)	0 (0)	9 (7)	0	89 (14)
Buồn nôn	31 (11)	14 (5)	30 (23)	7 (11)	161 (26)
Nôn	30 (10)	28 (10)	28 (21)	10 (16)	83 (13)

Phát ban	25 (8)	9 (3)	14 (11)	3 (5)	83 (13)
* Tần suất của phản ứng bất lợi dựa trên các tác dụng phụ được báo cáo bất kể mối quan hệ với nghiên cứu thuốc.					
** Bao gồm đau bụng, đau bụng dưới và đau bụng trên được báo cáo là tác dụng phụ.					
*** Bao gồm tăng creatinin huyết và creatinin huyết bất thường, được báo cáo là tác dụng phụ. Xem thêm Bảng 2.					

Trong nghiên cứu 1, tổng cộng 113 (38%) bệnh nhân điều trị bằng deferasirox tăng creatinin huyết thanh hơn 33% trên mức ban đầu trong 2 lần riêng biệt (Bảng 2) và 25 (8%) bệnh nhân cần giảm liều. Tăng creatinin huyết thanh dường như liên quan đến liều. Trong nghiên cứu này, 17 (6%) bệnh nhân điều trị bằng deferasirox có SGPT/ALT cao hơn 5 lần so với ULN ở 2 lần khám liên tiếp. Trong đó, có 2 bệnh nhân sinh thiết gan được chứng minh là viêm gan do thuốc và cả hai đã ngừng điều trị bằng deferasirox. Thêm 2 bệnh nhân ngừng sử dụng deferasirox do SGPT/ALT tăng nhưng không tăng gấp 5 lần ULN. Tăng transaminase dường như không liên quan đến liều. Các phản ứng bất lợi dẫn đến ngừng thuốc bao gồm xét nghiệm chức năng gan bất thường (2 bệnh nhân) và viêm gan do thuốc (2 bệnh nhân), phát ban da, glycosuria / protein niệu, ban xuất huyết Henoch Schönlein, tăng động / mất ngủ, sốt do thuốc và đục thủy tinh thể (mỗi trường hợp 1 bệnh nhân).

Trong nghiên cứu 3, tổng cộng 48 (36%) bệnh nhân điều trị bằng deferasirox có creatinin huyết thanh tăng hơn 33% trên mức ban đầu trong 2 lần riêng biệt (Bảng 2). Trong số những bệnh nhân tăng creatinin trong nghiên cứu 3, 8 bệnh nhân điều trị bằng deferasirox cần giảm liều. Trong nghiên cứu này, 5 bệnh nhân trong nhóm deferasirox có SGPT/ALT cao gấp 5 lần ULN ở 2 lần khám liên tiếp và 1 bệnh nhân sau đó đã ngừng điều trị bằng deferasirox vĩnh viễn. Bốn bệnh nhân khác đã ngừng điều trị do phản ứng bất lợi có nghi ngờ liên quan đến thuốc nghiên cứu gồm tiêu chảy, viêm tụy liên quan đến sỏi mật, bệnh lao không điển hình và phát ban da.

Trong nhóm MDS, trong năm đầu tiên, tổng số 229 (37%) bệnh nhân điều trị bằng deferasirox có creatinin huyết thanh tăng hơn 33% trên mức ban đầu trong 2 lần đo liên tiếp (Bảng 2) và 8 (3,5%) bệnh nhân ngừng điều trị vĩnh viễn. Tổng cộng có 5 (0,8%) bệnh nhân tăng SGPT/ALT trên 5 lần ULN ở 2 lần khám liên tiếp. Các phản ứng bất lợi thường gặp dẫn đến ngừng thuốc gồm tăng creatinin huyết thanh, tiêu chảy, buồn nôn, phát ban và nôn. Tử vong đã được báo cáo trong năm đầu tiên ở 52 (8%) bệnh nhân.

Bảng 2. (%) Bệnh nhân tăng Creatinin huyết thanh hoặc SGPT / ALT trong nghiên cứu 1, nghiên cứu 3 và nhóm MDS

	Nghiên cứu 1 (Beta-thalassemia)		Nghiên cứu 3 (Bệnh hồng cầu hình liềm)		Nhóm MSD
Thông số phòng thí nghiệm	Deferasirox N = 296 n (%)	Deferoxamine N = 290 n (%)	Deferasirox N = 132 n (%)	Deferoxamine N = 63 n (%)	Deferasirox N = 627 n (%)
Creatinin huyết thanh					
Creatinin tăng > 33% ở 2 lần khám liên tiếp	113 (38)	41 (14)	48 (36)	14 (22)	229 (37)
Creatinin	7 (2)	1 (0)	3 (2)	2 (3)	126 (20)

tăng > 33% và > ULN ở 2 lần khám liên tiếp					
SGPT/ALT					
SGPT/ALT > 5 x ULN ở 2 lần khám	25 (8)	7 (2)	2 (2)	0	9 (1)
SGPT/ALT > 5 x ULN ở 2 lần khám liên tiếp	17 (6)	5 (2)	5 (4)	0	5 (1)

Hội chứng thalassemia không phụ thuộc truyền máu

Trong nghiên cứu 5, 110 bệnh nhân NTDT được điều trị 1 năm với deferasirox 5 hoặc 10 mg/kg/ngày và 56 bệnh nhân dùng giả dược trong một thử nghiệm ngẫu nhiên, mù đôi. Trong nghiên cứu 6, 130 bệnh nhân đã hoàn thành nghiên cứu 5 được điều trị bằng deferasirox nhân mở liều 5, 10 hoặc 20 mg/kg/ngày (tùy thuộc vào LIC ban đầu) trong 1 năm. Bảng 3 trình bày các phản ứng bất lợi xảy ra trên 5% ở bất kỳ nhóm nào. Các phản ứng bất lợi thường gặp nhất có nghi ngờ liên quan đến thuốc nghiên cứu là buồn nôn, phát ban và tiêu chảy.

Bảng 3. Phản ứng bất lợi xảy ra trên 5% bệnh nhân NTDT

Bất kỳ phản ứng bất lợi nào	Nghiên cứu 5		Nghiên cứu 6
	Deferasirox	Giả dược	Deferasirox
	N = 110	N = 56	N = 130
	n (%)	n (%)	n (%)
	31 (28)	9 (16)	27 (21)
Buồn nôn	7 (6)	4 (7)	2 (2)
Phát ban	7 (6)	1 (2)	2 (2)
Tiêu chảy	5 (5)	1 (2)	7 (5)

Trong nghiên cứu 5, 1 bệnh nhân nhóm giả dược 10 mg/kg/ngày có ALT tăng hơn 5 lần ULN và trên 2 lần mức ban đầu (Bảng 4). Ba bệnh nhân điều trị bằng deferasirox (tất cả đều ở nhóm 10 mg/kg/ngày) có 2 lần tăng liên tiếp nồng độ creatinin huyết thanh trên 33% so với mức ban đầu và cao hơn ULN. Creatinin huyết thanh trở về bình thường ở cả 3 bệnh nhân (1 người tự khỏi và 2 người còn lại sau khi ngừng thuốc). Hai trường hợp bổ sung tăng ALT và 2 trường hợp bổ sung tăng creatinin huyết thanh đã được ghi nhận trong thời gian kéo dài 1 năm của Nghiên cứu 5.

Bảng 4. (%) Bệnh nhân NTDT tăng Creatinin huyết thanh hoặc SGPT/ALT

Thông số phòng thí nghiệm	Nghiên cứu 5		Nghiên cứu 6
	Deferasirox	Giả dược	Deferasirox
	N = 110	N = 56	N = 130
	n (%)	n (%)	n (%)
Creatinin huyết thanh (tăng > 33% so với mức ban đầu và > ULN ở ≥ 2 giá trị liên tiếp sau mức ban đầu)	3 (3)	0	2 (2)

SGPT/ALT ($> 5 \times \text{ULN}$ và $> 2 \times$ mức ban đầu)	1 (1)	1 (2)	2 (2)
---	-------	-------	-------

Protein niệu

Trong các nghiên cứu lâm sàng, protein niệu được đo hàng tháng. Protein niệu ngắt quãng (tỷ lệ protein niệu/creatinin lớn hơn 0,6 mg/mg) xảy ra ở 18,6% bệnh nhân điều trị bằng deferasirox so với 7,2% bệnh nhân điều trị bằng deferoxamin trong Nghiên cứu 1.

Phản ứng bất lợi khác

Trong hơn 5000 bệnh nhân quá tải sắt do truyền máu, những người điều trị bằng deferasirox trong các thử nghiệm lâm sàng, các phản ứng bất lợi xảy ra ở 0,1% đến 1% bệnh nhân bao gồm viêm dạ dày, phù, rối loạn giấc ngủ, rối loạn sắc tố, chóng mặt, lo âu, bệnh hoàng đĩnh, sỏi mật, sốt, mệt mỏi, đau thanh quản, đục thủy tinh thể, giảm thính lực, xuất huyết tiêu hóa, loét dạ dày (bao gồm nhiều vết loét), loét tá tràng, rối loạn ống thận (hội chứng Fanconi) và viêm tụy cấp (kèm và không kèm theo các bệnh lý về mật tiềm ẩn). Phản ứng bất lợi xảy ra ở 0,01% đến 0,1% bệnh nhân gồm viêm dây thần kinh thị giác, viêm thực quản, hồng ban đa dạng và phản ứng thuốc với tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS). Các phản ứng bất lợi thường dẫn đến ngắt liều hoặc điều chỉnh liều trong các thử nghiệm lâm sàng là phát ban, rối loạn tiêu hóa, nhiễm trùng, tăng creatinin và transaminase huyết thanh.

Phân tích gộp dữ liệu thử nghiệm lâm sàng ở trẻ em

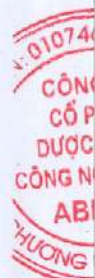
Một phân tích bệnh chứng lồng ghép được thực hiện trong bộ dữ liệu thử nghiệm lâm sàng tổng hợp cho trẻ em điều trị bằng deferasirox để đánh giá ảnh hưởng của liều dùng và nồng độ ferritin huyết thanh, riêng biệt và kết hợp, lên chức năng thận. Trong số 1213 trẻ em (từ 2 đến 15 tuổi) mắc bệnh thalassemia phụ thuộc truyền máu, 162 trường hợp tổn thương thận cấp tính ($\text{eGFR} < 90 \text{ mL/phút/1,73 m}^2$) và 621 trẻ đối chứng với chức năng thận bình thường ($\text{eGFR} > 120 \text{ mL/phút/1,73 m}^2$) đã được xác định. Các phát hiện chính là:

- Tăng 26% nguy cơ tổn thương thận cấp tính được ghi nhận với mỗi lần tăng 3,5 mg/kg/ngày, liều khởi đầu là 14 mg/kg/ngày (95% CI: 1,08-1,48).
- Tăng 25% nguy cơ tổn thương thận cấp tính được ghi nhận với mỗi lần giảm 250 mcg/L ferritin huyết thanh bắt đầu từ 1250 mcg/L (95% CI: 1,01-1,56).
- Trong số những bệnh nhân nhi có ferritin huyết thanh $< 1000 \text{ mcg/L}$, những người dùng liều 21 mg/kg/ngày có nguy cơ tổn thương thận cấp tính cao hơn người dùng liều thấp hơn ($\text{OR} = 4,47$, 95% CI: 1,25-15,95), phù hợp với tình trạng quá tải.

Ngoài ra, một phân tích dựa trên nhóm thuần tập về AR đã được tiến hành trên viên nén deferasirox đối với dữ liệu thử nghiệm lâm sàng gộp ở trẻ em. Bệnh nhân nhi dùng liều deferasirox $> 25 \text{ mg/kg/ngày}$ khi ferritin huyết thanh $< 1000 \text{ mcg/L}$ ($n = 158$) có tỷ lệ tác dụng phụ ở thận cao gấp 6 lần (tỷ lệ mắc ($\text{IRR} = 6,00$, 95% CI: 1,75-21,36) và tỷ lệ ngừng liều cao gấp 2 lần ($\text{IRR} = 2,06$, 95% CI: 1,33-3,17) so với khoảng thời gian trước đó, khi đáp ứng các tiêu chí đồng thời này. Phản ứng bất lợi được đặc biệt quan tâm (giảm tế bào, thận, thính giác và rối loạn tiêu hóa) xảy ra thường xuyên hơn 1,9 lần khi đáp ứng các tiêu chí đồng thời này, so với các khoảng thời gian trước đó ($\text{IRR} = 1,91$, 95% CI: 1,05-3,48).

Kinh nghiệm sau lưu hành

Các phản ứng bất lợi sau đây đã được báo cáo một cách tự phát trong quá trình sử dụng deferasirox sau khi được phê duyệt trong trường hợp quá tải sắt do truyền máu. Do các phản ứng này được báo cáo một cách tự nguyện từ cơ mẫu không xác định, trong đó bệnh nhân có thể đã



dùng thuốc đồng thời, không phải lúc nào cũng có thể ước tính tần suất một cách đáng tin cậy hoặc thiết lập mối quan hệ nhân quả với việc phơi nhiễm với thuốc.

- Rối loạn da và mô dưới da: Hội chứng Stevens-Johnson (SJS), viêm mạch bạch cầu, mày đay, rụng tóc, hoại tử biểu bì độc hại (TEN).
- Rối loạn hệ thống miễn dịch: Phản ứng quá mẫn (bao gồm phản ứng phản vệ và phù mạch).
- Rối loạn thận và tiết niệu: Suy thận cấp, viêm thận ống kẽ thận.
- Rối loạn gan mật: Suy gan.
- Rối loạn tiêu hóa: Thủng tiêu hóa.
- Rối loạn hệ thống máu và bạch huyết: Thiếu máu trầm trọng hơn.

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:

Quá liều:

Các trường hợp quá liều (2 đến 3 lần liều khuyến cáo trong vài tuần) đã được báo cáo. Trong một trường hợp, quá liều dẫn đến viêm gan tự khởi mà không gây hậu quả lâu dài sau khi ngắt liều. Một trường hợp bệnh nhi dùng liều gấp 2-3 lần liều khuyến cáo trong 6 ngày dẫn đến suy thận cấp cần lọc máu và tổn thương gan / suy gan cấp tính, có thể hồi phục khi được hỗ trợ chăm sóc đặc biệt. Liều đơn deferasirox tới 80 mg/kg/ngày dưới dạng viên nén pha hỗn dịch uống cho bệnh nhân beta-thalassemia quá tải sắt được ghi nhận có buồn nôn và tiêu chảy. Ở người tình nguyện khỏe mạnh, liều đơn tới 40 mg/kg/ngày được dung nạp.

Dấu hiệu sớm của quá liều cấp tính là các ảnh hưởng về tiêu hóa như đau bụng, tiêu chảy, buồn nôn và nôn. Rối loạn gan và thận đã được báo cáo, bao gồm các trường hợp men gan và creatinin tăng lên khi hồi phục sau khi ngừng điều trị. Dùng sai liều duy nhất 90 mg/kg đã dẫn đến hội chứng Fanconi và được giải quyết sau khi điều trị.

Xử trí: Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Trong trường hợp quá liều, gây nôn hoặc rửa dạ dày và điều trị triệu chứng.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:

Nhóm dược lý: Thuốc thải sắt.

Mã ATC: V03AC03.

Cơ chế tác dụng

Deferasirox là một chất tạo phức chelat đường uống, chọn lọc với sắt (như Fe^{3+}). Nó là một phối tử ba nhánh gắn vào sắt với ái lực cao theo tỷ lệ 2: 1. Mặc dù deferasirox có ái lực rất thấp đối với kẽm và đồng, nồng độ trong huyết thanh của các kim loại này giảm sau khi dùng deferasirox. Ý nghĩa lâm sàng của sự giảm này còn chưa rõ.

Dược lực học

Các tác dụng dược lực học được thử nghiệm trong một nghiên cứu chuyển hóa cân bằng sắt với dạng viên nén pha hỗn dịch uống cho thấy deferasirox liều (10, 20 và 40 mg/kg/ngày) có thể gây bài tiết sắt trung bình tương ứng (0,119; 0,329 và 0,445 mg Fe/kg/ngày) trong phạm vi có liên quan lâm sàng (0,1 đến 0,5 mg/kg/ngày). Sắt được bài tiết chủ yếu qua phân.

Một phân tích tổng hợp dữ liệu thử nghiệm lâm sàng ở trẻ em cho thấy mối quan hệ có ý nghĩa thống kê giữa phơi nhiễm và xác suất nhiễm độc thận (tăng creatinin huyết thanh và protein tiết niệu), dẫn đến giảm chức năng thận. Giảm chức năng thận dẫn đến tăng phơi nhiễm deferasirox, có thể làm tăng khả năng nhiễm độc thận.

Điện sinh lý tim

Ở liều khuyến cáo tối đa được phê duyệt, deferasirox không kéo dài khoảng QT đến mức có liên quan lâm sàng.

19570
3 TY
HÀN
PHẨM
THÈ
PHA
MỸ-T

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC:

Hấp thu:

Deferasirox được hấp thu sau khi uống với thời gian trung bình đến nồng độ tối đa trong huyết tương (T_{max}) khoảng 1,5 đến 4 giờ. Nồng độ tối đa (C_{max}) và diện tích dưới đường cong (AUC_{0-24h} , AUC_T) của deferasirox tăng gần tuyến tính theo liều sau khi sử dụng đơn liều và ở trạng thái ổn định. Phơi nhiễm với deferasirox tăng theo hệ số tích lũy từ 1,3 đến 2,3 sau khi dùng đa liều. Sinh khả dụng tuyệt đối (AUC) của viên deferasirox hỗn dịch uống là 70% so với liều tiêm tĩnh mạch. Sinh khả dụng (AUC) của deferasirox tăng lên đáng kể khi dùng trong bữa ăn.

Phân bố:

Deferasirox liên kết mạnh với protein (~ 99%), chủ yếu là albumin huyết thanh. Tỷ lệ deferasirox giới hạn trong tế bào máu ở người là 5%. Thể tích phân bố ở trạng thái ổn định (V_{ss}) của deferasirox ở người lớn là $14,37 \pm 2,69$ L.

Chuyển hóa:

Glucuronid hóa là con đường chuyển hóa chính của deferasirox, sau đó thuốc được bài tiết qua mật. Sự khử liên hợp glucuronid ở ruột và tái hấp thu sau đó (chu trình gan ruột) có thể xảy ra. Deferasirox được glucuronid hóa chủ yếu bởi UGT1A1 và ở mức độ thấp hơn là UGT1A3. Sự chuyển hóa oxy hóa deferasirox xúc tác bởi CYP450 dường như không đáng kể ở người (khoảng 8%). Sự khử liên hợp các chất chuyển hóa glucuronid ở ruột và tái hấp thu sau đó (chu trình gan ruột) đã được xác nhận trong một nghiên cứu trên đối tượng khỏe mạnh, trong đó sử dụng 12g cholestyramin, 2 lần/ ngày (liên kết mạnh với deferasirox và các liên hợp của nó) 4 và 10 giờ sau khi dùng liều đơn deferasirox dẫn đến giảm 45% phơi nhiễm deferasirox (AUC_{inf}) bằng cách ngăn cản chu trình gan ruột của deferasirox.

Thải trừ:

Deferasirox và các chất chuyển hóa được bài tiết chủ yếu qua phân (84% liều dùng). Sự bài tiết qua thận của deferasirox và các chất chuyển hóa là ít (8% liều dùng). Thời gian bán thải trung bình ($t_{1/2}$) từ 8 đến 16 giờ sau khi uống.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 1 vỉ x 10 viên. Hộp 6 vỉ x 10 viên.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN: Nơi khô, nhiệt độ không quá 30°C, tránh ánh sáng.

HẠN DÙNG: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: TCCS.

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT:



CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM CÔNG NGHỆ CAO ABIPHA
Lô đất CN-2, Khu công nghiệp Phú Nghĩa, Xã Phú Nghĩa, Huyện Chương Mỹ,
Thành phố Hà Nội
Điện thoại: 024 6262 7788
Website: www.abipha.com.vn

