

Rx ZENO 360 MG FILM COATED TABLET

(Viên nén bao phim Deferasirox 360 mg)

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

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

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén bao phim có chứa:

Thành phần hoạt chất: deferasirox 360 mg.

Thành phần tá dược: microcrystalline cellulose PH 101, microcrystalline cellulose PH 102, crospovidone (kollidon CL), povidone K30, poloxamer 188, colloidal silicon dioxide, magnesium stearate, film coating material no: 14 opadry II blue 85F20578, crospovidone (kollidon CL-SF).

2. DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén bao phim màu xanh đậm, hình bầu dục, hai mặt lồi, một mặt khắc số "360", mặt còn lại khắc logo Nobel.

3. CHỈ ĐỊNH

ZENO được chỉ định để 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 bị bệnh beta-thalassaemia thể nặng.

ZENO cũng được chỉ định để điều trị tình trạng quá tải sắt mạn tính do truyền máu khi chống chỉ định dùng deferoxamine hoặc điều trị deferoxamine không thỏa đáng ở các nhóm bệnh nhân sau:

- ở bệnh nhân trẻ em từ 2-5 tuổi bị bệnh beta-thalassaemia thể nặng bị quá tải sắt do truyền máu thường xuyên (≥ 7 ml hồng cầu lắng/kg/tháng).
- ở bệnh nhân người lớn và trẻ em từ 2 tuổi trở lên bị bệnh beta-thalassaemia thể nặng bị ứ sắt do truyền máu không thường xuyên (< 7 ml hồng cầu lắng/kg/tháng)
- ở bệnh nhân người lớn và trẻ em từ 2 tuổi trở lên bị các bệnh thiếu máu khác.

ZENO cũng được chỉ định để điều trị tình trạng quá tải sắt mạn tính đòi hỏi liệu pháp thải sắt khi chống chỉ định dùng deferoxamine hoặc điều trị bằng deferoxamine không thỏa đáng ở những bệnh nhân từ 10 tuổi trở lên mắc hội chứng thalassaemia không phụ thuộc truyền máu.



4. LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG

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

Liều dùng

Quá tải sắt do truyền máu

Khuyến cáo khởi đầu điều trị sau khi truyền khoảng 20 đơn vị hồng cầu lắng (PRBC) (khoảng 100 ml/kg) hoặc khi có bằng chứng về quá tải sắt mạn tính qua theo dõi trên lâm sàng (ví dụ ferritin huyết thanh > 1.000 µg/l). Liều lượng (tính bằng mg/kg) phải được tính toán và làm tròn đến kích thước nguyên viên gần nhất.

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

Cần thận trọng trong khi điều trị thải sắt để giảm thiểu nguy cơ quá tải sắt ở tất cả các bệnh nhân (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC).

Deferasirox dạng viên nén bao phim cho thấy sinh khả dụng cao hơn so với deferasirox dạng viên nén phân tán (xem phần ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC). Trường hợp chuyển từ viên nén phân tán sang viên nén bao phim, liều lượng của dạng viên nén bao phim phải thấp hơn 30% so với liều lượng của viên nén phân tán, làm tròn đến toàn bộ kích cỡ viên gần nhất.

Các liều lượng tương ứng cho các công thức khác nhau được hiển thị trong bảng dưới đây.

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

	Viên nén bao phim	Viên nén phân tán	Truyền máu		Ferritin huyết thanh
Liều khởi đầu	14 mg/kg/ngày	20 mg/kg/ngày	Sau 20 đơn vị hồng cầu lắng (PRBC)* (khoảng 100 ml/kg)	hoặc	>1.000 µg/l
Liều khởi đầu thay thế	21 mg/kg/ngày	30 mg/kg/ngày	>14 ml hồng cầu lắng/kg/tháng (khoảng > 4 đơn vị/tháng cho 1 người lớn)		
	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 được kiểm soát tốt khi dùng deferoxamine	1/3 liều deferoxamine	1/2 liều deferoxamine			

Theo dõi			Hàng tháng
Khoảng mục tiêu			500-1.000 $\mu\text{g/l}$
Các bước điều chỉnh liều (Mỗi 3-6 tháng)	Tăng lên		>2.500 $\mu\text{g/l}$
	3,5 – 7 mg/kg/ngày đến 28 mg/kg/ngày	5-10 mg/kg/ngày đến 40 mg/kg/ngày	
	Giảm xuống		<2.500 $\mu\text{g/l}$
	3,5 – 7 mg/kg/ngày	5-10 mg/kg/ngày	
	Ở bệnh nhân điều trị với liều >21 mg/kg/ngày	Ở bệnh nhân điều trị với liều >30 mg/kg/ngày	
-Khi đạt được mục tiêu điều trị			500-1.000 $\mu\text{g/l}$
Liều tối đa	28 mg/kg/ngày	40 mg/kg/ngày	
Xem xét tạm ngưng điều trị			<500 $\mu\text{g/l}$

Liều khởi đầu

Liều khởi đầu khuyến cáo của ZENO dạng viên nén bao phim là 14 mg/kg thể trọng. Có thể xem xét dùng liều khởi đầu hàng ngày là 21 mg/kg cho những bệnh nhân cần giảm nồng độ sắt tăng cao trong cơ thể và cho những bệnh nhân sử dụng trên 14 ml hồng cầu lắng/kg/tháng (khoảng > 4 đơn vị/tháng cho một người lớn).

Có thể xem xét dùng liều khởi đầu hàng ngày là 7 mg/kg cho những bệnh nhân không cần giảm nồng độ sắt trong cơ thể và những người cũng nhận được ít hơn 7 ml hồng cầu lắng/kg/tháng (khoảng < 2 đơn vị/tháng đối với người lớn). Phải theo dõi đáp ứng của bệnh nhân và cân nhắc tăng liều nếu không đạt được hiệu quả đầy đủ (xem phần ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC).

Đối với những bệnh nhân đã được kiểm soát tốt trong khi điều trị bằng deferoxamine, có thể xem xét dùng liều ZENO dạng viên nén bao phim khởi đầu bằng một phần ba liều deferoxamine (ví dụ: một bệnh nhân đang dùng liều deferoxamine 40 mg/kg/ngày trong 5 ngày mỗi tuần (hoặc tương đương) có thể được chuyển sang liều deferasirox dạng viên nén bao phim khởi đầu hàng ngày là 14 mg/kg/ngày). Khi điều này dẫn đến liều hàng ngày dưới 14 mg/kg thể trọng, phải theo dõi đáp ứng của bệnh nhân và cân nhắc tăng liều nếu không đạt được hiệu quả đầy đủ. (xem phần ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC).

Điều chỉnh liều

Khuyến cáo theo dõi nồng độ ferritin huyết thanh mỗi tháng và nếu cần thì điều chỉnh liều ZENO mỗi 3-6 tháng một lần dựa trên xu hướng về ferritin huyết thanh. Có thể điều chỉnh liều theo từng bước từ 3,5-7 mg/kg, phù hợp với đáp ứng của từng bệnh nhân và mục tiêu điều trị (điều trị duy trì hoặc làm giảm gánh nặng sắt). Ở những bệnh nhân không được kiểm soát đầy đủ với liều 21 mg/kg (ví dụ như nồng độ ferritin huyết thanh vẫn liên tục trên 2.500 $\mu\text{g/l}$ và

không thấy có xu hướng giảm dần theo thời gian), có thể xem xét liều dùng lên đến 28 mg/kg. Dữ liệu hiện có về độ an toàn và hiệu quả lâu dài từ các nghiên cứu lâm sàng được thực hiện với viên nén phân tán deferasirox được sử dụng ở liều trên 30 mg/kg hiện còn hạn chế (264 bệnh nhân được theo dõi trong thời gian trung bình 1 năm sau khi tăng liều). Nếu chỉ đạt được sự kiểm soát hemosiderin rất kém ở liều lên đến 21 mg/kg, thì việc tăng liều thêm (tối đa là 28 mg/kg) có thể không đạt được sự kiểm soát thỏa đáng và có thể cân nhắc 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 điều trị liều như vậy và nên xem xét các lựa chọn điều trị thay thế bất cứ khi nào có thể. Liều trên 28 mg/kg không được khuyến cáo vì chỉ có kinh nghiệm hạn chế về liều trên mức này. Không nên duy trì điều trị với liều lượng như vậy và nên xem xét các 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 (xem phần ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC).

Ở những bệnh nhân được điều trị với liều lớn hơn 21 mg/kg, cần xem xét giảm liều theo từng bước từ 3,5-7 mg/kg khi đã đạt được sự kiểm soát (ví dụ nồng độ ferritin huyết thanh liên tục dưới 2.500 µg/l và có xu hướng giảm dần theo thời gian). Ở những bệnh nhân có nồng độ ferritin huyết thanh đạt đến mục tiêu điều trị (thường từ 500-1.000 µg/l), cần xem xét giảm liều theo từng bước từ 3,5-7 mg/kg để duy trì nồng độ ferritin huyết thanh trong khoảng mục tiêu và để giảm thiểu nguy cơ quá tải sắt. Nếu ferritin huyết thanh liên tục giảm xuống dưới 500 µg/l, nên xem xét tạm ngưng điều trị (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC).

Các hội chứng thalassaemia không phụ thuộc truyền máu

Liệu pháp thải sắt chỉ nên bắt đầu khi có bằng chứng về quá tải sắt (nồng độ sắt trong gan [LIC] ≥ 5 mg Fe/g trọng lượng khô [dw] hoặc ferritin huyết thanh luôn > 800 µg/l). LIC là phương pháp xác định tình trạng quá tải sắt được ưa chuộng và nên được sử dụng 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 (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC).

Deferasirox dạng viên nén bao phim cho thấy sinh khả dụng cao hơn so với deferasirox dạng viên nén phân tán (xem phần ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC). Trường hợp chuyển từ viên nén phân tán sang viên nén bao phim, liều lượng của viên nén bao phim nên thấp hơn 30% so với liều lượng của viên nén phân tán, làm tròn đến toàn bộ kích cỡ viên gần nhất.

Liều tương ứng cho các công thức khác nhau được thể hiện trong bảng dưới đây:

Bảng 2: Liều khuyến cáo trong hội chứng thalassaemia không phụ thuộc truyền máu

	Viên nén bao phim	Viên nén phân tán	Nồng độ sắt trong gan (LIC)*		Ferritin huyết thanh
Liều khởi đầu	7 mg/kg/ngày	10 mg/kg/ngày	≥ 5 mg Fe/g trọng lượng khô (dw)	hoặc	> 800 µg/l
Theo dõi					Hàng tháng
Các bước	Tăng lên		≥ 7 mg Fe/g trọng lượng khô	hoặc	> 2.000 µg/l

4.1. 5.2. 10.5.

điều chỉnh liều	3.5-7 mg/kg/ngày	5-10 mg/kg/ngày			
	Giảm xuống		< 7 mg Fe/g trọng lượng khô		≤ 2.000 µg/l
Liều tối đa	3.5-7 mg/kg/ngày	5-10 mg/kg/ngày			
	14 mg/kg/ngày	20 mg/kg/ngày			
	7 mg/kg/ngày	10 mg/kg/ngày			
	Đối với người lớn		Không đánh giá	và	≤ 2.000 µg/l
Tạm ngưng điều trị	Đối với bệnh nhân trẻ em				
			< 3 mg Fe/g trọng lượng khô	hoặc	< 300 µg/l
Điều trị lại			Không khuyến cáo		

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

Liều khởi đầu

Liều khởi đầu khuyến cáo của ZENO 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 để đánh giá đáp ứng của bệnh nhân với liệu pháp điều trị và để giảm thiểu nguy cơ quá tải sắt (Xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC). Sau mỗi 3-6 tháng điều trị, nên xem xét việc tăng liều theo từng bước từ 3,5-7 mg/kg nếu LIC của bệnh nhân là ≥ 7 mg Fe/g trọng lượng khô (dw), hoặc nếu nồng độ ferritin huyết thanh luôn > 2.000 µg/l mà không cho thấy xu hướng giảm và bệnh nhân dung nạp thuốc tốt. Liều trên 14 mg/kg không được khuyến cáo vì không có kinh nghiệm với liều trên mức này ở những bệnh nhân mắc hội chứng thalassaemia không phụ thuộc truyền máu.

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

Đối với những bệnh nhân đã tăng liều lên > 7 mg/kg, nếu LIC < 7 mg Fe/g trọng lượng khô hoặc nếu nồng độ ferritin huyết thanh < 300 µg/l thì khuyến cáo giảm liều xuống 7 mg/kg hoặc thấp hơn.

Ngừng điều trị

Khi nồng độ sắt trong cơ thể đạt mức phù hợp (LIC < 3 mg Fe/g trọng lượng khô hoặc nồng độ ferritin huyết thanh < 300 µg/l) thì nên ngừng điều trị. Không có dữ liệu về việc điều trị lại cho những bệnh nhân tái tích tụ sắt sau khi nồng độ sắt trong cơ thể đạt mức phù hợp và do đó việc điều trị lại không thể được khuyến cáo.

Các nhóm bệnh nhân đặc biệt

Bệnh nhân cao tuổi (≥ 65 tuổi)

Các khuyến cáo về liều lượng cho bệnh nhân cao tuổi giống như mô tả ở trên. Trong các nghiên cứu lâm sàng, bệnh nhân cao tuổi có tần suất phản ứng bất lợi cao hơn so với bệnh nhân trẻ tuổi (đặc biệt là tiêu chảy) và họ cần được theo dõi chặt chẽ về các phản ứng bất lợi mà có thể phải điều chỉnh liều.

Nhóm bệnh nhân trẻ em

Quá tải sắt do truyền máu:

Liều khuyến cáo cho bệnh nhân trẻ em từ 2-17 tuổi bị quá tải sắt do truyền máu tương tự như liều cho bệnh nhân người lớn (Xem phần **LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG**). Nên theo dõi nồng độ ferritin huyết thanh mỗi tháng để đánh giá đáp ứng của bệnh nhân với liệu pháp điều trị và để giảm thiểu nguy cơ quá tải sắt (Xem phần **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC**). Khi tính liều cho bệnh nhân trẻ em phải tính đến việc thay đổi cân nặng theo thời gian.

Ở trẻ em từ 2-5 tuổi bị quá tải sắt do truyền máu, nồng độ thấp hơn so với ở người lớn (Xem phần **ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC**). Do đó, nhóm tuổi này có thể cần liều cao hơn mức cần thiết ở người lớn. Tuy nhiên, liều khởi đầu nên tương tự như ở người lớn, sau đó chuẩn độ theo từng cá nhân.

Các hội chứng thalassaemia không phụ thuộc vào truyền máu:

Ở những trẻ em mắc hội chứng thalassaemia không phụ thuộc truyền máu, liều dùng không nên vượt quá 7 mg/kg. Ở những bệnh nhân này, cần theo dõi chặt chẽ nồng độ sắt trong gan (LIC) và nồng độ ferritin huyết thanh để tránh tải sắt quá mức (Xem phần **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC**). Ngoài việc đánh giá nồng độ ferritin huyết thanh hàng tháng, nên theo dõi LIC mỗi ba tháng khi nồng độ ferritin huyết thanh $\leq 800 \mu\text{g} / \text{l}$.

Trẻ từ sơ sinh đến 23 tháng tuổi:

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

Bệnh nhân suy thận

Deferasirox chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân suy thận và chống chỉ định ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinin ước tính $< 60 \text{ ml/phút}$ (Xem phần **CHỐNG CHỈ ĐỊNH** và **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC**).

Bệnh nhân suy gan

Không khuyến cáo dùng ZENO ở bệnh nhân suy gan nặng (Child-Pugh loại C). Ở những bệnh nhân suy gan trung bình (Child-Pugh loại B), nên giảm liều một cách đáng kể, sau đó tăng dần lên đến giới hạn 50% (Xem phần **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC** và **ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC**) và phải thận trọng khi sử dụng ZENO ở những bệnh nhân này. Cần theo dõi chức năng gan ở tất cả bệnh nhân trước khi điều trị, mỗi 2 tuần trong tháng đầu tiên và sau đó mỗi tháng (Xem phần **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC**).

Cách dùng

Dùng đường uống.

Nên nuốt cả viên thuốc dạng viên nén bao phim với một ít nước. Đối với những bệnh nhân không thể nuốt cả viên, có thể nghiền nhỏ viên và rắc toàn bộ liều lên thức ăn mềm, ví dụ như sữa chua hoặc nước sốt táo (táo xay nhuyễn). Nên sử dụng liều ngay lập tức, hoàn toàn, và không bảo quản cho lần sử dụng sau.

Nên uống thuốc dạng viên nén bao phim một lần/ngày, tốt nhất là vào cùng một thời điểm mỗi ngày, và có thể dùng khi bụng đói hoặc với bữa ăn nhẹ (xem phần **TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC** và **ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC**).

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

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

Kết hợp với các liệu pháp thải sắt khác vì độ an toàn của các kết hợp này chưa được xác định (Xem phần TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC).

Bệnh nhân có độ thanh thải creatinin ước tính < 60 ml/phút.

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Chức năng thận

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

Trong các nghiên cứu lâm sàng, tăng nồng độ creatinin huyết thanh > 33% ở ≥ 2 lần xét nghiệm liên tiếp, đôi khi vượt quá giới hạn trên của mức bình thường, xảy ra ở khoảng 36% bệnh nhân. Sự tăng này phụ thuộc vào liều dùng. Khoảng 2/3 số bệnh nhân cho thấy nồng độ creatinin huyết thanh tăng trở về mức dưới 33% mà không cần điều chỉnh liều. Trong 1/3 số bệnh nhân còn lại, sự gia tăng creatinin huyết thanh không phải lúc nào cũng đáp ứng với việc giảm liều hoặc tạm ngưng liều. Trong một số trường hợp, chỉ quan sát thấy sự ổn định của nồng độ creatinin huyết thanh sau khi giảm liều. Các trường hợp suy thận cấp đã được báo cáo sau khi sử dụng deferasirox hậu mãi (xem phần TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC). 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 gia tăng nồng độ creatinin huyết thanh vẫn 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 sản phẩm thuốc làm suy 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 đối với người lớn). Mặc dù không ghi nhận sự gia tăng các biến cố bất lợi trên thận sau khi tăng liều của viên nén phân tán deferasirox lên liều trên 30 mg/kg trong các nghiên cứu lâm sàng, không thể loại trừ nguy cơ gia tăng các biến cố bất lợi trên thận với liều viên nén bao phim trên 21 mg/kg.

Khuyến cáo nên đánh giá nồng độ creatinin huyết thanh hai lần trước khi bắt đầu điều trị. **Cần theo dõi nồng độ creatinin huyết thanh, độ thanh thải creatinin** (ước tính theo công thức Cockcroft-Gault hoặc MDRD (thay đổi chế độ ăn trong bệnh thận) ở người lớn và theo công thức Schwartz ở trẻ em) và/hoặc nồng độ cystatin C trong huyết tương **trước khi điều trị, hàng tuần trong tháng đầu tiên sau khi bắt đầu hoặc thay đổi điều trị bằng deferasirox (bao gồm chuyển đổi công thức), và hàng tháng sau đó.** Những bệnh nhân có tình trạng về thận từ trước hoặc những bệnh nhân đang sử dụng các sản phẩm thuốc làm suy giảm chức năng thận có thể có nhiều nguy cơ bị biến chứng hơn. Cần thận trọng để duy trì sự bù nước đầy đủ ở những bệnh nhân bị tiêu chảy hoặc nôn.

Đã có những báo cáo hậu mãi về tình trạng nhiễm acid chuyển hóa xảy ra trong quá trình điều trị bằng deferasirox. Phần lớn những bệnh nhân này bị suy thận, bệnh ống thận (hội chứng Fanconi) hoặc tiêu chảy, hoặc các tình trạng 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 nhóm bệnh nhân này. Cần xem xét tạm ngưng điều trị bằng ZENO ở những bệnh nhân nhiễm acid chuyển hóa.

Sau lưu hành thuốc, các trường hợp nghiêm trọng của bệnh lý thận (như hội chứng Fanconi) và suy thận liên quan đến thay đổi trong ý thức khi có bệnh não do tăng amoniac máu đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng deferasirox, chủ yếu ở trẻ em. Khuyến cáo nên xem xét bệnh não do tăng amoniac máu và đo nồng độ amoniac ở những bệnh nhân tiến triển những thay đổi về trạng thái tâm thần không giải thích được khi điều trị bằng deferasirox.

Bảng 3: Điều chỉnh liều và tạm ngưng điều trị để theo dõi thận

	Creatinin huyết thanh		Độ thanh thải creatinin
Trước khi bắt đầu điều trị	2 lần (2x)	và	1 lần (1x)
Chống chỉ định			< 60 ml/phút
Theo dõi			
-Tháng đầu tiên sau khi bắt đầu điều trị hoặc thay đổi liều (bao gồm chuyển đổi công thức)	Hàng tuần	và	Hàng tuần
-Sau đó	Hàng tháng	và	Hàng tháng
Giảm liều hàng ngày 7 mg/kg/ngày (công thức viên nén bao phim), <i>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</i>			
Bệnh nhân người lớn	>33% giá trị trung bình trước điều trị	và	Giảm < LLN* (<90 ml/phút)
Bệnh nhân trẻ em	>ULN** phù hợp theo tuổi	và/hoặc	Giảm LLN* (<90 ml/phút)
Sau khi giảm liều, tạm ngưng điều trị nếu			
Bệnh nhân người lớn và trẻ em	Vẫn còn > 33% giá trị trung bình trước điều trị	và/hoặc	Giảm LLN* (<90 ml/phút)
*LLN: Giới hạn dưới của mức bình thường **ULN: giới hạn trên của mức bình thường			

Việc điều trị có thể được bắt đầu lại tùy thuộc vào từng trường hợp lâm sàng. Có thể xem xét giảm liều hoặc tạm ngưng điều trị nếu có 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 mắc bệnh beta-thalassaemia được điều trị bằng deferasirox.

Bệnh nhân nên được chuyển đến bác sĩ chuyên khoa thận và có thể xem xét các khám nghiệm chuyên khoa sâu hơn (chẳng hạn như sinh thiết thận) nếu những điều sau đây xảy ra mặc dù đã giảm liều và tạm ngưng điều trị:

- Creatinine huyết thanh vẫn tăng đáng kể và

• Bất thường kéo dài về một chỉ điểm chức năng thận khác (ví dụ như protein niệu, Hội chứng Fanconi).

Chức năng gan

Xét nghiệm chức năng gan tăng cao đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân được điều trị bằng deferasirox. Các trường hợp hậu mãi về suy gan, một số gây tử vong, đã được báo cáo. Các dạng nghiêm trọng liên quan đến thay đổi ý thức khi có bệnh não do tăng ammoniac máu, có thể xảy ra ở những bệnh nhân được điều trị bằng deferasirox, đặc biệt là ở trẻ em. Khuyến cáo nên xem xét bệnh não do tăng amoniac máu và đo nồng độ amoniac ở những bệnh nhân tiến triển những thay đổi về tâm thần không giải thích được khi điều trị bằng deferasirox. Cần thận trọng duy trì cấp nước đầy đủ ở những bệnh nhân bị giảm thể tích máu (như tiêu chảy hoặc nôn), đặc biệt ở trẻ em bị bệnh cấp tính. Hầu hết các báo cáo về suy gan liên quan đến những bệnh nhân có các bệnh đi kèm đáng kể bao gồm các bệnh gan mãn tính đã có từ trước (bao gồm xơ gan và viêm gan C) và suy đa tạng. Không thể loại trừ vai trò của deferasirox như một yếu tố góp phần làm trầm trọng thêm (xem phần TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC).

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

Không khuyến cáo dùng ZENO ở bệnh nhân suy gan nặng (Child-Pugh loại C) (xem phần ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC).

Bảng 4: Tóm tắt các khuyến cáo theo dõi về độ an toàn

Xét nghiệm	Tần suất
Creatinin huyết thanh	2 lần trước khi điều trị. Hàng tuần trong tháng đầu tiên điều trị hoặc sau khi thay đổi liều (bao gồm chuyển đổi công thức). Hàng tháng sau đó.
Độ thanh thải creatinin và/hoặc cystatin C huyết tương	Trước khi điều trị. Hàng tuần trong tháng đầu tiên điều trị hoặc sau khi thay đổi liều (bao gồm chuyển đổi công thức).
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, maggesi hoặc urate trong huyết thanh thấp, phosphate niệu, acid amin niệu)	Khi cần thiết.
Transaminase, bilirubin,	Trước khi điều trị.

phosphatase kiềm trong huyết thanh	Mỗi 2 tuần trong tháng đầu tiên điều trị. Hàng tháng sau đó.
Xét nghiệm về thính giác và mắt	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 như hội chứng loạn sản tủy có nguy cơ cao), đặc biệt khi các bệnh đi kèm có thể làm tăng nguy cơ xảy ra các biến cố bất lợi, lợi ích của ZENO có thể bị hạn chế và có thể thấp hơn nguy cơ. Do đó, không khuyến cáo điều trị bằng ZENO ở những bệnh nhân này.

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

Dữ liệu ở trẻ em mắc bệnh thalassaemia không phụ thuộc truyền máu rất hạn chế (xem phần ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC). Do đó, cần theo dõi chặt chẽ khi điều trị bằng ZENO để phát hiện các phản ứng bất lợi và theo dõi gánh nặng sắt ở nhóm bệnh nhân trẻ em. Ngoài ra, trước khi điều trị quá tải sắt bằng ZENO cho trẻ em bị bệnh thalassaemia không phụ thuộc truyền máu, bác sĩ cần lưu ý rằng hậu quả của việc sử dụng dài hạn ở những bệnh nhân này hiện chưa rõ.

Rối loạn tiêu hóa

Loét và xuất huyết đường tiêu hóa trên đã được báo cáo ở những bệnh nhân, bao gồm cả trẻ em và thanh thiếu niên, dùng thuốc deferasirox. Nhiều vết loét đã được quan sát thấy ở một số bệnh nhân (xem phần TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC). 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 là ở những bệnh nhân cao tuổi có khối u ác tính về huyết học và/hoặc số lượng tiểu cầu thấp (xem phần TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC). Bác sĩ và bệnh nhân nên cảnh giác với các dấu hiệu và triệu chứng của loét và xuất huyết đường tiêu hóa trong khi điều trị bằng ZENO. Trong trường hợp loét hoặc xuất huyết đường tiêu hóa, nên ngừng sử dụng ZENO và phải tiến hành ngay lập tức việc đánh giá và điều trị bổ sung. Cần thận trọng ở những bệnh nhân đang dùng ZENO kết hợp với những thuốc đã biết là có khả năng gây loét như các thuốc chống viêm không steroid (NSAID), corticosteroid hoặc bisphosphonate dạng uống, những bệnh nhân đang dùng thuốc chống đông và những bệnh nhân có số lượng tiểu cầu dưới $50.000/mm^3$ ($50 \times 10^9/l$) (xem phần TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC).

Rối loạn về da

Nổi ban trên da có thể xuất hiện trong quá trình điều trị deferasirox. Nổi ban tự khỏi trong hầu hết các trường hợp. Khi cần thiết phải ngừng điều trị, có thể tiến hành điều trị trở lại sau khi hết nổi ban, với liều thấp hơn, sau đó tăng dần liều. Trong những trường hợp nghiêm trọng, việc sử dụng lại này có thể được thực hiện kết hợp với dùng steroid đường uống trong một thời gian ngắn. Các phản ứng bất lợi nghiêm trọng trên da (SCARs), bao gồm hội chứng Stevens-Johnson (SJS), hoại tử biểu bì nhiễm độc (TEN) và phản ứng thuốc có kèm theo tăng bạch cầu

ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS), có thể đe dọa tính mạng hoặc tử vong đã được báo cáo. Nếu nghi ngờ bị phản ứng da nghiêm trọng, phải ngừng sử dụng ZENO 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 và phù mạch) đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng deferasirox, với khởi phát phản ứng xảy ra trong tháng đầu tiên điều trị ở phần lớn các trường hợp (xem phần TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC). Nếu những phản ứng như vậy xảy ra, phải ngừng sử dụng ZENO và tiến hành can thiệp y khoa thích hợp. Không được sử dụng trở lại deferasirox cho những bệnh nhân đã bị phản ứng quá mẫn trước đây do nguy cơ sốc phản vệ (xem phần CHỐNG CHỈ ĐỊNH).

Thị giác và thính giác

Rối loạn thính giác (giảm thính lực) và rối loạn ở mắt (đục thủy tinh thể) đã được báo cáo (xem phần TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC). 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 các rối loạn trong quá trình điều trị, có thể xem xét giảm liều hoặc tạm ngưng dùng thuốc.

Rối loạn máu

Đã có các báo cáo sau lưu hành về giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu hoặc giảm toàn thể huyết cầu (hoặc các tình trạng giảm tế bào máu này trầm trọng thêm) và thiếu máu trầm trọng hơn ở những bệnh nhân được điều trị bằng deferasirox. Hầu hết những bệnh nhân này đã có các rối loạn huyết học từ trước, thường liên quan đến suy tủy xương. Tuy nhiên, không thể loại trừ vai trò góp phần hoặc làm trầm trọng thêm của thuốc. Nên xem xét tạm ngưng điều trị ở những bệnh nhân xuất hiện tình trạng giảm tế bào máu không giải thích được.

Những lưu ý khác

Khuyến cáo nên theo dõi ferritin huyết thanh hàng tháng để đánh giá đáp ứng của bệnh nhân với điều trị và tránh tình trạng quá tải sắt (xem phần LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG). Giảm liều hoặc theo dõi chặt chẽ hơn chức năng thận và gan, và nồng độ ferritin huyết thanh được khuyến cáo trong thời gian điều trị với liều cao và khi nồng độ ferritin huyết thanh gần với khoảng mục tiêu. Nếu ferritin huyết thanh liên tục giảm xuống dưới 500 µg/l (trong quá tải sắt do truyền máu) hoặc dưới 300 µg/l (trong hội chứng thalassemia không phụ thuộc truyền máu), nên xem xét tạm ngưng điều trị.

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

Trong hai nghiên cứu lâm sàng, sự tăng trưởng và phát triển sinh dục của các bệnh nhân trẻ em được điều trị bằng deferasirox trong vòng 5 năm không bị ảnh hưởng (xem phần TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC). Tuy nhiên, như một biện pháp phòng ngừa chung trong việc xử trí bệnh nhân trẻ em bị quá tải sắt do truyền máu, nên theo dõi thể trọng, chiều cao và sự phát triển sinh dục trước khi điều trị và theo định kỳ (mỗi 12 tháng).

Rối loạn chức năng tim là một biến chứng đã biết của tình trạng quá tải sắt nặng. Cần theo dõi chức năng tim ở những bệnh nhân bị quá tải sắt nặng khi điều trị lâu dài với ZENO.

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

Phụ nữ có thai

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

Để phòng ngừa, khuyến cáo không sử dụng ZENO trong thời kỳ mang thai trừ khi thật sự cần thiết.

ZENO có thể làm giảm hiệu quả của các thuốc tránh thai hormon (xem phần TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC). Khuyến cáo phụ nữ có khả năng sinh đẻ nên sử dụng các phương pháp tránh thai không chứa hormon bổ sung hoặc thay thế khi sử dụng ZENO.

Phụ nữ cho con bú

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

Khả năng sinh sản

Không có dữ liệu về khả năng sinh sản đối với người. Ở động vật, không tìm thấy ảnh hưởng bất lợi nào đối với khả năng sinh sản của giới đực và cái.

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

ZENO có ảnh hưởng nhẹ đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Những bệnh nhân thỉnh thoảng gặp phản ứng bất lợi chóng mặt nên thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy móc (xem phần TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC).

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

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 (xem phần CHỐNG CHỈ ĐỊNH).

Tương tác với thức ăn

Nồng độ tối đa C_{max} của viên nén bao phim deferasirox tăng lên (29%) khi dùng cùng với bữa ăn giàu chất béo. Viên nén bao phim ZENO có thể dùng lúc dạ dày rỗng hoặc trong bữa ăn nhẹ, tốt nhất là vào cùng một thời điểm mỗi ngày (xem phần LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG và CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC).

Các thuốc có thể làm giảm nồng độ toàn thân của ZENO

Sự chuyển hóa của deferasirox phụ thuộc vào enzym UGT. Trong một nghiên cứu ở những tình nguyện viên khỏe mạnh, việc sử dụng đồng thời deferasirox (liều duy nhất 30 mg/kg, dạng viên nén phân tán) và rifampicin – thuốc gây cảm ứng mạnh UGT, (liều lặp lại 600 mg / ngày) đã dẫn đến giảm 44 % (Khoảng tin cậy (CI) 90%: 37% - 51%). Do đó, việc sử dụng đồng thời ZENO với các chất cảm ứng mạnh UGT (ví dụ như rifampicin, carbamazepin, phenytoin, phenobarbital, ritonavir) có thể làm giảm hiệu quả ZENO. Cần theo dõi nồng độ ferritin huyết thanh của bệnh nhân trong và sau khi dùng kết hợp, và điều chỉnh liều ZENO nếu cần thiết.

Cholestyramine làm giảm đáng kể nồng độ deferasirox trong một nghiên cứu về cơ chế để xác định mức độ lặp lại chu trình ruột-gan (xem phần ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC).

Tương tác với midazolam và các thuốc khác được chuyển hóa bởi CYP3A4

Trong một nghiên cứu trên các tình nguyện viên khỏe mạnh, việc sử dụng đồng thời viên nén phân tán deferasirox và midazolam (cơ chất thăm dò của CYP3A4) đã đến giảm nồng độ midazolam 17% (Khoảng tin cậy 90%: 8% - 26%). Trong bối cảnh lâm sàng, tác dụng này có thể rõ ràng hơn. Vì vậy, do có thể làm giảm hiệu quả, nên thận trọng khi kết hợp deferasirox với các chất chuyển hóa qua CYP3A4 (ví dụ: ciclosporin, simvastatin, thuốc tránh thai hormon, bepridil, ergotamine).

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

Trong một nghiên cứu trên các tình nguyện viên khỏe mạnh, việc sử dụng đồng thời deferasirox như một thuốc ức chế trung bình CYP2C8 (30 mg/kg mỗi ngày, dạng viên nén phân tán), với repaglinide là cơ chất của CYP2C8, được dùng ở liều đơn 0,5 mg, làm tăng AUC của repaglinide tương ứng khoảng 2,3 lần (Khoảng tin cậy 90% [2,03-2,63]) và làm tăng C_{max} của repaglinide khoảng 1,6 lần (Khoảng tin cậy 90% [1,42-1,84]). Vì sự tương tác chưa được xác định với liều cao hơn 0,5 mg đối với repaglinide, nên tránh sử dụng đồng thời deferasirox với repaglinide. Nếu sự kết hợp này là cần thiết, nên theo dõi cẩn thận trên lâm sàng và nồng độ glucose trong máu (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC). Không thể loại trừ tương tác giữa deferasirox và các cơ chất khác của CYP2C8 như paclitaxel.

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

Trong một nghiên cứu ở các tình nguyện viên khỏe mạnh, việc sử dụng đồng thời deferasirox như một thuốc ức chế CYP1A2 (liều lặp lại 30 mg/kg/ngày, dạng viên nén phân tán) và theophylline là cơ chất của CYP1A2 (liều đơn 120 mg) dẫn đến tăng AUC của theophylline 84% (Khoảng tin cậy 90%: 73% đến 95%). C_{max} khi dùng liều đơn không bị ảnh hưởng, nhưng tăng C_{max} của theophylline có khả năng xảy ra khi dùng thuốc kéo dài. Do đó, không khuyến cáo sử dụng đồng thời deferasirox với theophylline. Nếu dùng đồng thời deferasirox và theophylline, cần theo dõi nồng độ theophylline và nên xem xét giảm liều theophylline. Không thể loại trừ tương tác giữa deferasirox và các cơ chất khác của CYP1A2. Đối với các chất được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP1A2 và có chỉ số điều trị hẹp (ví dụ như clozapine, tizanidine), các khuyến cáo tương tự cũng được áp dụng như đối với theophylline.

Các thông tin khác

Chưa có nghiên cứu chính thức về việc sử dụng đồng thời deferasirox và các chế phẩm kháng acid chứa nhôm. Mặc dù deferasirox có ái lực với nhôm thấp hơn so với sắt, nhưng không khuyến cáo dùng deferasirox dạng viên với các chế phẩm kháng acid chứa nhôm.

Việc dùng đồng thời deferasirox với các thuốc đã biết có khả năng gây loét, chẳng hạn như thuốc chống viêm không steroid (NSAID) (bao gồm cả acid acetylsalicylic ở liều cao), corticosteroid hoặc bisphosphonate đường uống có thể làm tăng nguy cơ nhiễm độc đường tiêu hóa (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC). Dùng đồng thời

deferasirox với thuốc chống đông máu cũng có thể làm tăng nguy cơ xuất huyết đường tiêu hóa. Cần theo dõi lâm sàng chặt chẽ khi kết hợp deferasirox với các thuốc này.

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

Tương kỵ của thuốc

Không áp dụng

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Tóm tắt hồ sơ về an toàn

Các phản ứng thường gặp nhất được báo cáo trong quá trình điều trị dài hạn ở các nghiên cứu lâm sàng được thực hiện với viên nén phân tán deferasirox ở bệnh nhân người lớn và trẻ em bao gồm rối loạn tiêu hóa (chủ yếu là buồn nôn, nôn, tiêu chảy hoặc đau bụng) và nổi ban trên da. Tiêu chảy được báo cáo thường gặp hơn ở bệnh nhân trẻ em từ 2 đến 5 tuổi và ở người cao tuổi. Các phản ứng này phụ thuộc vào liều lượng, chủ yếu là nhẹ đến trung bình, thường thoáng qua và hầu hết đi ngay cả khi tiếp tục điều trị.

Trong các nghiên cứu lâm sàng phụ thuộc liều, sự gia tăng creatinin huyết thanh xảy ra ở khoảng 36% bệnh nhân, mặc dù hầu hết vẫn nằm trong phạm vi bình thường. Sự giảm độ thanh thải creatinin trung bình đã được quan sát thấy ở cả bệnh nhân trẻ em và người lớn mắc bệnh beta-thalassaemia và có quá tải sắt trong năm đầu 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 gan. Khuyến cáo nên lập lịch trình theo dõi an toàn đối với các thông số gan và thận. Rối loạn thính giác (giảm thính lực) và rối loạn ở mắt (đục thủy tinh thể) ít gặp, và kiểm tra hàng năm cũng được khuyến cáo (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC).

Các phản ứng bất lợi nghiêm trọng trên da (SCARs), bao gồm hội chứng Stevens-Johnson (SJS), hoại tử biểu bì nhiễm độc (TEN) và phản ứng thuốc có kèm theo tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS) đã được báo cáo khi sử dụng deferasirox (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC).

Bảng liệt kê các phản ứng bất lợi

Các phản ứng bất lợi được phân nhóm theo tần suất: rất thường gặp ($ADR \geq 1/10$), thường gặp ($1/100 \leq ADR < 1/10$), ít gặp ($1/1.000 \leq ADR < 1/100$), hiếm gặp ($1/10.000 \leq ADR < 1/1.000$) và rất hiếm gặp ($ADR < 1/10.000$), và không rõ (không thể ước tính từ các số liệu hiện có). Trong mỗi nhóm xếp theo tần suất, các phản ứng bất lợi được trình bày theo mức độ nghiêm trọng giảm dần.

Rối loạn máu và hệ bạch huyết	
Không rõ:	Giảm toàn thể huyết cầu ¹ , giảm tiểu cầu ¹ , thiếu máu nặng thêm ¹ , giảm bạch cầu trung tính ¹
Rối loạn hệ miễn dịch	
Không rõ:	Phản ứng quá mẫn (bao gồm phản ứng phản vệ và phù mạch) ¹
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	

Không rõ:	Nhiễm acid chuyển hóa ¹
Rối loạn tâm thần	
Ít gặp:	Lo âu, rối loạn giấc ngủ
Rối loạn hệ thần kinh	
Thường gặp:	Nhức đầu
Ít gặp:	Chóng mặt
Rối loạn về mắt	
Ít gặp:	Đục thủy tinh thể, bệnh hoàng điểm
Hiếm gặp:	Viêm dây thần kinh thị giác
Rối loạn tai và mê đạo	
Ít gặp:	Điếc
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	
Ít gặp:	Đau thanh quản
Rối loạn tiêu hóa	
Thường gặp:	Tiêu chảy, táo bón, nôn, buồn nôn, đau bụng, chướng bụng, khó tiêu
Ít gặp:	Xuất huyết tiêu hóa, loét dạ dày (bao gồm cả loét đa ổ), loét tá tràng, viêm dạ dày
Hiếm gặp:	Viêm thực quản
Không rõ:	Thủng đường tiêu hóa ¹ , viêm tụy cấp ¹
Rối loạn gan mật	
Thường gặp:	Tăng transaminase
Ít gặp:	Viêm gan, sỏi mật
Không rõ:	Suy gan ^{1,2}
Rối loạn da và mô dưới da	
Thường gặp:	Ban, ngứa
Ít gặp:	Rối loạn sắc tố
Hiếm gặp:	Phản ứng thuốc có kèm theo tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS)
Không rõ:	Hội chứng Stevens-Johnson ¹ , viêm mạch quá mẫn ¹ , mày đay ¹ , ban đỏ đa dạng ¹ , rụng tóc ¹ , hoại tử biểu bì nhiễm độc (TEN)
Rối loạn thận và tiết niệu	
Rất thường gặp:	Tăng creatinin máu
Thường gặp:	Protein niệu
Ít gặp:	Rối loạn ống thận ² (hội chứng Fanconi mắc phải), glucose niệu
Không rõ:	Suy thận cấp ^{1,2} , viêm thận ống thận-mô kẽ ¹ , bệnh sỏi thận ¹ . hoại tử ống thận ¹
Rối loạn toàn thân và tình trạng dùng thuốc tại chỗ	
Ít gặp:	Sốt, phù, mệt mỏi

- 1 Các phản ứng bất lợi 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 sử dụng sản phẩm.
- 2 Các dạng nghiêm trọng liên quan đến những thay đổi trong ý thức khi có bệnh não do tăng ammoniac máu đã được báo cáo.

Mô tả các phản ứng bất lợi chọn lọc

Sỏi mật và các 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. Mức độ tăng transaminase lớn hơn 10 lần giới hạn trên của giới hạn bình thường, như ở bệnh nhân viêm gan, là ít gặp (0,3%). Trong trải nghiệm sau khi tiếp thị, suy gan, đôi khi gây tử vong, đã được báo cáo khi dùng thuốc deferasirox (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC). Đã có những báo cáo hậu mãi về nhiễm acid chuyển hóa. Đa số những bệnh nhân này bị suy thận, bệnh ống thận (hội chứng Fanconi) hoặc tiêu chảy, hoặc các tình trạng mất cân bằng acid-base là một biến chứng đã biết (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC). Các trường hợp viêm tụy cấp nghiêm trọng đã được quan sát mà không có các tình trạng đường mật từ trước. Cũng như với điều trị bằng thuốc thải sắt khác, mất thính giác tần số cao và đục thủy tinh thể (cườm khô giai đoạn sớm) thường không được quan sát thấy ở bệnh nhân được điều trị bằng deferasirox (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC).

Độ thanh thải creatinin trong quá tải sắt do truyền máu

Trong một phân tích tổng hợp hồi cứu trên 2.102 bệnh nhân beta-thalassaemia người lớn và trẻ em bị 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, độ thanh thải creatinin giảm 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 điều trị. Ở 250 bệnh nhân được theo dõi trong 5 năm, không thấy giảm thêm mức độ thanh thải creatinin trung bình.

Nghiên cứu lâm sàng ở bệnh nhân mắc hội chứng thalassaemia không phụ thuộc truyền máu

Trong một nghiên cứu kéo dài 1 năm ở những bệnh nhân mắc hội chứng thalassaemia không phụ thuộc vào truyền máu và quá tải sắt (viên nén phân tán với liều 10 mg/kg/ngày), tiêu chảy (9,1%), phát ban (9,1%) và buồn nôn (7,3%) là các 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 bất thường được báo cáo lần lượt ở 5,5% và 1,8% bệnh nhân. Tăng transaminase gan lớn hơn 2 lần so với ban đầu và 5 lần giới hạn trên của mức bình thường đã được báo cáo ở 1,8% bệnh nhân.

Nhóm bệnh nhân trẻ em

Trong hai nghiên cứu lâm sàng, sự tăng trưởng và phát triển sinh dục của các bệnh nhân trẻ em được điều trị bằng deferasirox trong vòng 5 năm không bị ảnh hưởng (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC).

Tiêu chảy được báo cáo thường gặp hơn ở bệnh nhân trẻ em từ 2-5 tuổi so với bệnh nhân cao tuổi.

Bệnh ống thận chủ yếu được báo cáo ở trẻ em và thiếu niên bị bệnh beta-thalassaemia được điều trị bằng deferasirox. Trong các báo cáo hậu mãi, một tỷ lệ cao các trường hợp nhiễm acid chuyển hóa xảy ra ở trẻ em trong bối cảnh của hội chứng Fanconi.

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

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

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

Không có thuốc giải độc đặc hiệu cho deferasirox. Các quy trình tiêu chuẩn để kiểm soát quá liều có thể được chỉ định cũng như điều trị triệu chứng, phù hợp về mặt y khoa.

12. CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc thải sắt

Mã ATC: V03AC03

Cơ chế tác dụng

Deferasirox là thuốc thải sắt có hoạt tính dùng đường uống, có tính chọn lọc cao đối với sắt III. Phân tử deferasirox gồm 3 nhánh gắn vào sắt với ái lực cao theo tỷ lệ 2: 1. Deferasirox thúc đẩy bài tiết sắt, chủ yếu qua phân. Deferasirox có ái lực thấp với kẽm và đồng, và không gây ra nồng độ huyết thanh thấp liên tục của các kim loại này.

Tác dụng dược lực học

Trong một nghiên cứu chuyển hóa cân bằng sắt ở bệnh nhân người lớn mắc thalassaemia và có quá tải sắt, deferasirox với các liều hàng ngày 10, 20 và 40 mg/kg (dạng viên nén phân tán) đã gây ra bài tiết sắt thực trung bình theo thứ tự là 0,119, 0,329 và 0,445 mg Fe/kg thể trọng/ngày.

13. CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Deferasirox dạng viên nén bao phim cho thấy sinh khả dụng cao hơn so với deferasirox viên nén phân tán. Sau khi điều chỉnh hàm lượng, công thức viên nén bao phim (hàm lượng 360 mg) tương đương với viên nén phân tán deferasirox (hàm lượng 500 mg) về diện tích trung bình 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 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 vị đến khi đạt nồng độ tối đa trong huyết tương (t_{max}) khoảng 1,5-4 giờ. Sinh khả dụng tuyệt đối (AUC) của deferasirox (dạng viên nén phân tán) là khoảng 70% so với một liều tiêm

tĩnh mạch. Sinh khả dụng tuyệt đối của công thức viên nén bao phim chưa được xác định. Sinh khả dụng của viên nén bao phim deferasirox cao hơn 36% so với viên nén phân tán.

Một nghiên cứu về ảnh hưởng của thức ăn đến việc dùng dạng viên nén bao phim trên những tình nguyện viên khỏe mạnh trong điều kiện nhịn ăn và với bữa ăn ít chất béo (hàm lượng chất béo <10% calo) hoặc nhiều chất béo (hàm lượng chất béo >50% calo) chỉ ra rằng AUC và C_{max} đã giảm nhẹ sau bữa ăn ít chất béo (lần lượt là 11% và 16%). Sau bữa ăn giàu chất béo, AUC và C_{max} đã tăng lên (lần lượt là 18% và 29%). Sự gia tăng C_{max} do sự thay đổi theo dạng bào chế và do ảnh hưởng của bữa ăn giàu chất béo có thể có nhiều chất phụ gia và do đó, khuyến cáo nên dùng viên nén bao phim lúc đói hoặc với bữa ăn nhẹ.

Phân bố

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

Chuyển hóa

Glucuronide hóa là con đường chuyển hóa chính của deferasirox, sau đó bài tiết qua mật. Sự khử liên hợp của glucuronide trong ruột và tái hấp thu sau đó (Chu trình ruột-gan) có thể xảy ra. Trong một nghiên cứu trên các tình nguyện viên khỏe mạnh, việc sử dụng cholestyramine sau một liều đơn deferasirox dẫn đến giảm 45% nồng độ deferasirox (AUC).

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

Thải trừ

Deferasirox và các chất chuyển hóa của nó được bài tiết chủ yếu qua phân (84% liều dùng). Sự bài tiết qua thận của deferasirox và các chất chuyển hóa của thuốc là 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 (Protein kháng mitoxantrone) (BCRP(Protein kháng ung thư vú)) tham gia vào quá trình bài tiết deferasirox qua mật.

Sự tuyến tính/không tuyến tính

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

Các đặc điểm ở bệnh nhân

Bệnh nhân trẻ em

Nồng độ thuốc toàn bộ ở thiếu niên (12 đến ≤17 tuổi) và trẻ em em (2 đến <12 tuổi) đối với deferasirox sau khi dùng đơn liều và đa liều thấp hơn so với ở bệnh nhân người lớn. Ở trẻ em dưới 6 tuổi, nồng độ thuốc thấp hơn khoảng 50% so với người lớn. Vì liều lượng được điều chỉnh cho từng bệnh nhân trẻ em tùy theo đáp ứng, nên điều này khó có thể gây ra các hậu quả trên lâm sàng.

Giới tính

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

Bệnh nhân cao tuổi

Chưa có nghiên cứu về dược động học của deferasirox trên bệnh nhân cao tuổi (từ 65 tuổi trở lên).

Suy thận hoặc suy gan

Chưa có nghiên cứu về dược động học của deferasirox ở bệnh nhân suy thận. Dược động học của deferasirox không bị ảnh hưởng bởi nồng độ transaminase ở gan cao gấp 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 lên 16% ở những đối tượng suy gan nhẹ (Child-Pugh loại A) và 76% ở những 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 những người bị suy gan nhẹ hoặc trung bình tăng 22%. Nồng độ tăng gấp 2,8 lần ở một đối tượng bị suy gan nặng (Child-Pugh loại C) (xem phần **LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG và CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC**).

14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 3 vi x 10 viên nén.

15. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC

a. Điều kiện bảo quản:

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C, trong bao bì của thuốc.

b. Hạn dùng:

24 tháng kể từ ngày sản xuất. Không dùng thuốc quá hạn sử dụng.

c. Tiêu chuẩn chất lượng:

TCCS.

16. TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

Cơ sở sản xuất: NOBEL ILAC SANAYII VE TICARET A.S.

Địa chỉ: Sancaklar Mah. Eski Akcakoca Cad. No: 299 81100 DUZCE/TURKEY (Thổ Nhĩ Kỳ)

