

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Viên nén phân tán trong nước
GONZALEZ-125

Viên nén phân tán trong nước
GONZALEZ-250

Viên nén phân tán trong nước
GONZALEZ-500

Thuốc bán theo đơn
Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những tác dụng không mong muốn khi sử dụng thuốc
Tờ thông tin sản phẩm này bao gồm hướng dẫn sử dụng cho thuốc có nhiều hàm lượng khác nhau.

PHẦN 1. HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC CHO NGƯỜI BỆNH

1. Thành phần

Mỗi viên nén phân tán trong nước **GONZALEZ-125** chứa:

Deferasirox 125 mg.

Tá dược: *Cellulose vi tinh thể M101, maltodextrin, natri lauryl sulfat, natri starch glycolat, talc, silicon dioxide.*

Mỗi viên nén phân tán trong nước **GONZALEZ-250** chứa:

Deferasirox 250 mg.

Tá dược: *Cellulose vi tinh thể M101, maltodextrin, natri lauryl sulfat, natri starch glycolat, talc, silicon dioxide.*

Mỗi viên nén phân tán trong nước **GONZALEZ-500** chứa:

Deferasirox 500 mg.

Tá dược: *Cellulose vi tinh thể M101, maltodextrin, natri lauryl sulfat, natri starch glycolat, talc, silicon dioxide.*

2. Mô tả sản phẩm

GONZALEZ-125: Viên nén dài màu trắng, hai mặt trơn.

GONZALEZ-250: Viên nén dài màu trắng, hai mặt trơn.

GONZALEZ-500: Viên nén dài màu trắng, hai mặt trơn.

3. Quy cách đóng gói

GONZALEZ-125: Hộp 6 vỉ x 10 viên.

GONZALEZ-250: Hộp 6 vỉ x 10 viên.

GONZALEZ-500: Hộp 4 vỉ x 10 viên.

4. Thuốc dùng cho bệnh gì?

Sản phẩm GONZALEZ-125/ GONZALEZ-250/ GONZALEZ-500 chứa thành phần chính có tác dụng dược lý là deferasirox, thuộc nhóm chất tạo phức với sắt. Thuốc loại bỏ sắt thừa ra khỏi cơ thể (còn gọi là quá tải sắt) bằng cách bắt giữ và đào thải sắt thừa chủ yếu qua phân.

Truyền máu thường xuyên có thể cần thiết ở những bệnh nhân thiếu máu (như thalassemia, bệnh tế bào máu hình liềm hay loạn sản tủy). Tuy nhiên truyền máu nhiều lần sẽ làm cơ thể tích tụ sắt thừa có trong máu được truyền do cơ thể không có phương pháp tự nhiên để thải trừ sắt thừa. Ở những bệnh nhân bị hội chứng thalassemia thể không phụ thuộc truyền máu lượng sắt quá tải có thể tăng theo thời gian do tăng hấp thu sắt trong bữa ăn để đáp ứng lại

tình trạng số lượng tế bào máu thấp. Lượng sắt thừa có thể gây hại cho các cơ quan quan trọng như gan và tim. Thuốc tạo phức với sắt được sử dụng để loại bỏ lượng sắt thừa và giảm nguy cơ gây hại cho các cơ quan của nó.

Deferasirox có tác dụng làm giảm lượng sắt dư thừa trong cơ thể và được sử dụng theo chỉ định của bác sĩ để điều trị:

- Thừa sắt mạn tính do truyền máu thường xuyên ở bệnh nhân từ 6 tuổi trở lên bị bệnh beta thalassemia nặng.
- Thừa sắt mạn tính do truyền máu khi điều trị bằng deferoxamin bị chống chỉ định hoặc đáp ứng không đầy đủ ở các đối tượng sau:
 - + Bệnh nhân từ 2 - 5 tuổi bị beta thalassemia nặng do truyền máu thường xuyên.
 - + Bệnh nhân từ 2 tuổi trở lên bị beta thalassemia nặng do truyền máu không thường xuyên.
 - + Bệnh nhân từ 2 tuổi trở lên bị thiếu máu.
- Thừa sắt mạn tính khi điều trị bằng deferoxamin bị chống chỉ định hoặc đáp ứng không đầy đủ ở những bệnh nhân từ 10 tuổi trở lên bị hội chứng thalassemia nhưng không phụ thuộc vào truyền máu.

5. Nên dùng thuốc này như thế nào và liều lượng?

Luôn dùng thuốc chính xác như hướng dẫn của bác sĩ hoặc dược sĩ. Nếu chưa rõ, hãy hỏi lại cho chắc chắn.

Liều dùng:

Bác sĩ sẽ tính liều lượng chính xác cần phải uống và sẽ nói rõ cần phải uống bao nhiêu viên một ngày. Bác sĩ sẽ xác định liều dùng dựa trên trọng lượng cơ thể và đáp ứng của từng người đối với thuốc.

- Với người phải truyền máu thường xuyên, liều hàng ngày khi bắt đầu điều trị thường là 20 mg mỗi kg trọng lượng cơ thể. Bác sĩ sẽ quyết định liều cao hơn hoặc thấp hơn tùy vào từng trường hợp cụ thể.
- Với người phải truyền máu không thường xuyên, liều hàng ngày khi bắt đầu điều trị thường là 10 mg mỗi kg trọng lượng cơ thể.
- Tùy vào đáp ứng của bạn, bác sĩ có thể sẽ điều chỉnh liều trong quá trình điều trị.
- Liều tối đa hàng ngày là 40 mg mỗi kg trọng lượng cơ thể cho người phải truyền máu thường xuyên, 20 mg mỗi kg trọng lượng cơ thể cho người lớn không phải truyền máu thường xuyên và 10 mg mỗi kg trọng lượng cơ thể cho trẻ em không phải truyền máu thường xuyên.

Cách dùng:

Uống thuốc một lần vào cùng một thời điểm mỗi ngày.

Uống thuốc khi bụng đói, ít nhất 30 phút trước khi ăn.

Cho thuốc vào một ly nước, nước cam hoặc nước táo (100 - 200 mL), khuấy đến khi viên nén tan hoàn toàn. Dung dịch trong ly sẽ có màu hơi đục. Uống hết nước trong cốc. Lấy một ít nước hay nước trái cây tráng cốc và uống hết phần nước đó.

Không hòa tan thuốc trong đồ uống có gas hoặc sữa, không được nhai, bẻ hoặc nuốt cả viên thuốc.

6. Khi nào không nên dùng thuốc này?

Không nên dùng thuốc này nếu bạn:

- Dị ứng với deferasirox, hoặc bất kỳ thành phần nào của chế phẩm.
- Bị suy thận vừa và nặng.
- Đang uống một thuốc tạo phức với sắt khác.

7. Tác dụng không mong muốn

Như các thuốc khác, deferasirox có thể gây tác dụng không mong muốn, nhưng không phải ai cũng gặp phải. Hầu hết các tác dụng không mong muốn ở mức độ nhẹ hoặc vừa, và thường khỏi sau vài ngày hoặc vài tuần điều trị.

Ngưng dùng thuốc và liên hệ trung tâm y tế gần nhất nếu bạn gặp các phản ứng sau:

Tác dụng không mong muốn ít gặp (ảnh hưởng nhiều nhất 1 trong 100 người) hoặc hiếm gặp (ảnh hưởng nhiều nhất 1 trong 1000 người).

- Nổi mẩn nặng, khó thở và chóng mặt hoặc phù ở mắt và cổ họng (phản ứng dị ứng nặng).
- Nổi mẩn nặng, đỏ da, phồng rộp môi, mắt hoặc miệng, lột da, đau họng (phản ứng trên da nặng).
- Giảm đáng kể lượng nước tiểu (vấn đề về thận).
- Đau bụng trên bên phải, vàng da và mắt hoặc màu vàng của da và mắt tăng lên, nước tiểu sẫm màu (vấn đề về gan).
- Nôn ra máu và/ hoặc có phân có màu đen.
- Bị đau bụng thường xuyên, đặc biệt là sau khi ăn hoặc uống thuốc.
- Bị ợ nóng thường xuyên.
- Mất thị lực một phần.
- Đau bụng vùng phía trên nghiêm trọng (viêm tụy).

Các tác dụng không mong muốn có thể trở nên nghiêm trọng, thông báo với bác sỹ sớm nhất có thể:

Các tác dụng không mong muốn ít gặp:

- Nhìn mờ.
- Giảm thính giác.

Các tác dụng không mong muốn khác:

Rất thường gặp (ảnh hưởng nhiều hơn 1 trong 10 người)

- Bất thường trong xét nghiệm chức năng thận.

Thường gặp (ảnh hưởng nhiều nhất 1 trong 10)

- Rối loạn đường tiêu hóa như buồn nôn, nôn, tiêu chảy, đau bụng, đầy hơi, khó tiêu.
- Phát ban, đau đầu, bất thường trong xét nghiệm nước tiểu (protein niệu).

Ít gặp (Ảnh hưởng nhiều nhất 1 trong 100)

- Chóng mặt, sốt, đau họng, phù tay và chân, thay đổi màu da, lo lắng, rối loạn giấc ngủ, mệt mỏi.

Chưa rõ tần suất

- Giảm số lượng tiểu cầu trong máu (tế bào liên quan đến quá trình đông máu), giảm số lượng hồng cầu (trầm trọng hơn tình trạng thiếu máu), giảm số lượng bạch cầu (giảm bạch cầu trung tính), hoặc giảm tất cả các tế bào máu.
- Rụng tóc, sỏi thận, giảm lượng nước tiểu, thủng dạ dày hoặc ruột, nồng độ acid bất thường trong máu.

Nếu bạn gặp bất cứ tác dụng không mong muốn nào hãy thông báo với bác sỹ.

8. Nên tránh dùng những thuốc hoặc thực phẩm gì khi đang sử dụng thuốc này?

Một số thuốc có thể tương tác với deferasirox nên phải thông báo cho bác sỹ hoặc dược sỹ của bạn về tất cả các loại thuốc mà bạn đang sử dụng, bao gồm cả các thuốc kê đơn hoặc không kê đơn, các vitamin hoặc thuốc từ dược liệu.

Thông báo cho bác sỹ nếu bạn đã dùng, đang dùng hoặc có thể sẽ dùng các thuốc khác, đặc biệt là:

- Không uống deferasirox với các thuốc tạo phức với sắt khác.
- Không uống thuốc kháng acid (chứa nhôm) vào cùng thời điểm khi uống deferasirox.
- Ciclosporin (dùng để ngăn cơ thể đào thải cơ quan cấy ghép hoặc dùng trong bệnh viêm khớp dạng thấp và viêm da dị ứng).
- Simvastatin (thuốc hạ cholesterol).
- Một vài thuốc giảm đau hoặc kháng viêm (như aspirin, ibuprofen, corticosteroids).
- Bisphosphonat dùng đường uống (dùng để trị loãng xương).
- Thuốc chống đông máu.
- Thuốc ngừa thai dạng hormon.
- Bepridil, ergotamin.
- Repaglinid (dùng để trị đái tháo đường).
- Rifampicin (dùng để trị bệnh lao).
- Phenytoin, phenobarbital, carbamazepin (dùng để trị động kinh).

- Ritonavir (dùng để trị HIV).
- Paclitaxel (dùng để trị ung thư).
- Theophyllin (dùng để trị bệnh đường hô hấp như hen suyễn).
- Clozapin (dùng để trị rối loạn tâm thần như tâm thần phân liệt).
- Tizanidin (dùng để giãn cơ).
- Cholestyramin (dùng để giảm cholesterol trong máu).

Các xét nghiệm bổ sung có thể cần thiết để theo dõi nồng độ trong máu của một số thuốc trên.

- Thức ăn có thể ảnh hưởng đến tác dụng của thuốc do đó không nên dùng chung với thức ăn.

9. Cần làm gì khi một lần quên không dùng thuốc?

Nếu bạn quên không dùng 1 liều, nên uống liều đó ngay khi nhớ ra. Tiếp tục dùng thuốc theo đúng lịch trình cũ. Không uống gấp đôi liều.

10. Ngừng thuốc

Uống thuốc mỗi ngày theo hướng dẫn của bác sỹ. Thuốc này dùng điều trị lâu dài. Thời gian dùng thuốc có thể vài tháng hoặc năm. Bác sỹ sẽ thường xuyên kiểm tra để đảm bảo thuốc phát huy tác dụng như mong đợi.

Không được tự ý ngừng thuốc mà không có ý kiến của bác sỹ. Nếu bạn ngưng dùng thuốc, lượng sắt thừa sẽ không được loại ra khỏi cơ thể.

11. Cần bảo quản thuốc này như thế nào?

Giữ thuốc trong bao bì gốc của nhà sản xuất, đậy kín.

Đề thuốc nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30°C, và ngoài tầm với của trẻ em.

Không sử dụng thuốc sau ngày hết hạn ghi trên bao bì (hộp và vỉ thuốc).

12. Những dấu hiệu và triệu chứng khi dùng thuốc quá liều

Dùng thuốc chính xác như hướng dẫn của bác sỹ.

Khi dùng quá liều bạn có thể bị: Nôn, buồn nôn, đau đầu và tiêu chảy và cũng có thể bị viêm gan.

13. Cần phải làm gì khi dùng thuốc quá liều khuyến cáo?

Ngưng dùng thuốc và liên lạc ngay với bác sỹ hoặc trung tâm y tế gần nhất.

Mang theo viên thuốc cùng với bao bì để bác sỹ biết bạn đã uống thuốc gì và có biện pháp xử lý kịp thời.

14. Những điều cần thận trọng khi dùng thuốc này

Không nên dùng thuốc khi bị hội chứng loạn sản tủy tiến triển (tủy sống giảm sản xuất ra tế bào máu) hoặc ung thư tiến triển.

Trước khi dùng thuốc này, bạn cần thông báo bác sỹ và lưu ý khi gặp những vấn đề sau:

- Bệnh về gan hoặc thận.
- Bị bệnh tim do thừa sắt.
- Lượng nước tiểu giảm thấy rõ (vấn đề về thận).
- Nổi ban nặng, khó thở và chóng mặt hoặc phù ở mắt và cổ họng (phản ứng dị ứng nặng).
- Nổi ban, đỏ da, phồng rộp môi, mắt hoặc miệng, lột da, đau họng (phản ứng trên da nặng).
- Kết hợp các triệu chứng buồn ngủ, đau bụng trên bên phải, vàng da và mắt hoặc màu vàng của da và mắt tăng lên, nước tiểu sẫm màu (vấn đề về gan).
- Nôn ra máu và/ hoặc phân có màu đen.
- Bị đau bụng thường xuyên, đặc biệt là sau khi ăn hoặc uống thuốc.
- Bị ợ nóng thường xuyên.
- Kết quả xét nghiệm máu cho thấy số lượng tiểu cầu hoặc bạch cầu giảm.
- Nhìn mờ.

- Bị tiêu chảy hoặc nôn.

Bác sỹ sẽ yêu cầu xét nghiệm máu và nước tiểu thường xuyên để theo dõi lượng sắt trong cơ thể. Bác sỹ cũng có thể yêu cầu làm sinh thiết thận hoặc chụp cộng hưởng từ (MRI). Những xét nghiệm trên để kiểm tra đáp ứng của cơ thể bạn với thuốc hoặc các tác dụng không mong muốn của thuốc lên cơ thể. Bác sỹ sẽ dựa vào những thông tin đó để tính toán liều deferasirox thích hợp nhất cho bạn hoặc quyết định bạn nên ngừng thuốc.

Kiểm tra thị giác và thính giác sẽ được tiến hành hàng năm để phòng ngừa các tác dụng không mong muốn.

Dùng thuốc cho người cao tuổi (từ 65 tuổi trở lên):

Có thể dùng liều tương tự ở người lớn. Tuy nhiên người cao tuổi có tần suất gặp tác dụng không mong muốn cao hơn (đặc biệt là tiêu chảy) và nên được theo dõi cẩn thận những tác dụng không mong muốn. Có thể cần phải chỉnh liều.

Dùng thuốc cho trẻ em:

Deferasirox có thể dùng cho bệnh nhân từ 2 tuổi trở lên phải truyền máu thường xuyên và bệnh nhân từ 10 tuổi trở lên không phải truyền máu thường xuyên. Khi bệnh nhân lớn lên, bác sỹ sẽ điều chỉnh lại liều dùng thuốc cho phù hợp.

Thuốc không được khuyến cáo ở trẻ em dưới 2 tuổi.

Phụ nữ mang thai hoặc cho con bú:

Nếu bạn mang thai hoặc nghĩ rằng mình đang mang thai, hỏi ý kiến bác sỹ trước khi sử dụng thuốc. Không nên dùng thuốc khi đang mang thai trừ thật cần thiết.

Nếu bạn đang dùng thuốc tránh thai dạng uống hay dán, nên dùng thêm hoặc chuyển sang phương pháp tránh thai khác (như bao cao su) vì thuốc có thể làm giảm hiệu quả của thuốc tránh thai dạng uống hay dán.

Nên ngừng cho con bú khi sử dụng deferasirox. Thông báo với bác sỹ nếu bạn đang cho con bú.

Lái xe và vận hành máy móc:

Nếu bị chóng mặt khi dùng thuốc, không lái xe và vận hành máy móc cho đến khi cảm thấy bình thường trở lại.

15. Khi nào cần tham vấn bác sỹ, dược sỹ?

Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sỹ hoặc dược sỹ.

16. Hạn dùng của thuốc: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

PHẦN 2. HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC CHO CÁN BỘ Y TẾ

1. DƯỢC LỰC HỌC

Mã ATC: V03AC03.

Nhóm dược lý: Tác nhân tạo phức với sắt.

Deferasirox là tác nhân tạo phức với sắt dùng đường uống, chọn lọc cao trên ion Fe^{3+} . Deferasirox là một phối tử ba càng (tridentate ligand) gắn với sắt với ái lực cao theo tỷ lệ 2 : 1. Deferasirox tăng thải trừ sắt, chủ yếu qua phân. Deferasirox có ái lực thấp với kẽm và đồng, và không gây hạ nồng độ những kim loại này lâu dài trong huyết thanh.

2. DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu:

Deferasirox (dạng viên nén phân tán trong nước) được hấp thu sau khi uống với t_{max} trung bình khoảng 1,5 - 4 giờ. Sinh khả dụng tuyệt đối (AUC) của viên nén phân tán trong nước deferasirox khoảng 70% so với liều tiêm. AUC tăng xấp xỉ 2 lần khi dùng chung với bữa ăn nhiều chất béo (hàm lượng chất béo chiếm > 50% calo) và tăng 50% khi dùng cùng với bữa ăn sáng chuẩn. Sinh khả dụng của deferasirox tăng vừa phải (khoảng 13 - 25%) khi được dùng 30 phút trước bữa ăn với hàm lượng chất béo bình thường hoặc cao.

Phân bố:

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

Chuyển hóa:

Glucuronid hóa là đường chuyển hóa chính của deferasirox, sau đó bài tiết qua mật. Có thể xảy ra sự phân hủy liên hợp glucuronid trong ruột và tái hấp thu (chu trình gan ruột). Nghiên cứu trên người tình nguyện khỏe mạnh, uống cholestyramin sau khi uống một liều đơn deferasirox làm giảm 45% AUC deferasirox.

Deferasirox được glucuronid hóa chủ yếu thông qua UGT1A1 và một phân nhỏ hơn qua UGT1A3. Chuyển hóa qua xúc tác CYP450 (oxy hóa) của deferasirox ít ở người (khoảng 8%). Không thấy sự ức chế chuyển hóa deferasirox bởi hydroxyurea ở *in vitro*.

Thải trừ:

Deferasirox và các chất chuyển hóa của nó chủ yếu được thải trừ qua phân (84% liều). Thải trừ qua thận của deferasirox và các chất chuyển hóa ít (8% liều). Thời gian bán thải trung bình ($t_{1/2}$) dao động từ 8 đến 16 giờ. Chất vận chuyển MRP2 và MXR (BCRP) có liên quan đến sự bài tiết qua mật của deferasirox.

Tính tuyến tính/ không tuyến tính:

C_{max} và AUC_{0-24} giờ của deferasirox tăng gần như tuyến tính với liều ở trạng thái ổn định. Khi dùng nhiều liều, AUC tăng theo hệ số tích lũy 1,3 - 2,3.

Dược động học trên đối tượng đặc biệt

Trẻ em: AUC của thanh thiếu niên (12 đến \leq 17 tuổi) và trẻ em (2 đến < 12 tuổi) của deferasirox sau liều đơn và nhiều liều thấp hơn so với ở người lớn. Do có sự chỉnh liều tùy theo từng cá nhân và theo đáp ứng nên sự khác nhau trên không gây hậu quả trên lâm sàng.

Giới tính: Phụ nữ có độ thanh thải thấp hơn so với nam (khoảng 17,5%). Do có sự chỉnh liều tùy theo từng cá nhân và theo đáp ứng nên sự khác nhau trên không gây 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 và suy gan: Dược động học của deferasirox chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân suy thận. Dược động học của deferasirox không bị ảnh hưởng bởi nồng độ transaminase gan lên đến 5 lần giới hạn trên của mức bình thường.

Trong một nghiên cứu lâm sàng sử dụng liều duy nhất 20 mg/ kg deferasirox, AUC trung bình tăng 16% ở bệnh nhân suy gan nhẹ (Child-Pugh nhóm A) và 76% ở bệnh nhân suy gan trung bình (Child-Pugh nhóm B) so với người có chức năng gan bình thường. C_{max} trung bình của deferasirox ở bệnh nhân suy gan nhẹ hoặc vừa tăng thêm 22%. AUC tăng 2,8 lần trên một bệnh nhân suy gan nặng (Child-Pugh nhóm C).

3. CHỈ ĐỊNH

Deferasirox được chỉ định để điều trị thừa sắt mạn tính do truyền máu thường xuyên (truyền hồng cầu lắng ≥ 7 mL/ kg/ tháng) ở bệnh nhân từ 6 tuổi trở lên bị bệnh beta thalassemia nặng.

Deferasirox cũng được chỉ định để điều trị thừa sắt mạn tính do truyền máu khi điều trị bằng deferoxamin bị chống chỉ định hoặc đáp ứng không đầy đủ ở những đối tượng sau:

- Bệnh nhân từ 2 - 5 tuổi bị beta thalassemia nặng và thừa sắt do truyền máu thường xuyên (truyền hồng cầu lắng ≥ 7 mL/ kg/ tháng).
- Bệnh nhân từ 2 tuổi trở lên bị beta thalassemia nặng và thừa sắt do truyền máu không thường xuyên (truyền hồng cầu lắng < 7 mL/ kg/ tháng).
- Bệnh nhân từ 2 tuổi trở lên bị thiếu máu.

Deferasirox cũng được chỉ định để điều trị thừa sắt mạn tính cần phải điều trị bằng tác nhân tạo phức khi điều trị bằng deferoxamin bị chống chỉ định hoặc đáp ứng không đầy đủ ở những bệnh nhân từ 10 tuổi trở lên bị hội chứng thalassemia thể không phụ thuộc truyền máu (non-transfusion-dependent thalassemia syndromes).

4. LIỀU DÙNG - CÁCH DÙNG

Điều trị với deferasirox nên được khởi đầu bởi bác sỹ có kinh nghiệm trong việc điều trị thừa sắt mạn tính.

Liều dùng:

Thừa sắt do truyền máu

Khuyến cáo khởi đầu điều trị bằng deferasirox sau khi truyền khoảng 20 đơn vị hồng cầu lắng (khoảng 100 mL/ kg) hoặc khi có dấu hiệu thừa sắt mạn tính qua theo dõi lâm sàng (ví dụ ferritin huyết thanh > 1000 $\mu\text{g}/\text{L}$). Liều dùng (tính bằng mg/ kg) phải được tính và làm tròn thành hàm lượng của cả viên gần nhất.

Mục tiêu của liệu pháp chelat hóa sắt là loại bỏ lượng sắt đã dùng qua truyền máu, và nếu cần làm giảm lượng sắt hiện có.

Liều khởi đầu:

Liều khởi đầu khuyến cáo hàng ngày deferasirox là 20 mg/ kg/ ngày.

Có thể xem xét dùng liều khởi đầu hàng ngày là 30 mg/ kg/ ngày cho những bệnh nhân truyền hồng cầu lắng trên 14 mL/ kg/ tháng (khoảng > 4 đơn vị/ tháng ở người lớn).

Có thể xem xét dùng liều khởi đầu hàng ngày là 10 mg/ kg cho những bệnh nhân không cần phải giảm lượng sắt trong cơ thể và truyền hồng cầu lắng dưới 7 mL/ kg/ tháng (khoảng < 2 đơn vị/ tháng ở người lớn). Phải theo dõi đáp ứng của bệnh nhân và xem xét tăng liều nếu không đạt được hiệu quả đầy đủ.

Đối với những bệnh nhân đáp ứng tốt khi điều trị bằng deferoxamin, có thể xem xét dùng liều deferasirox khởi đầu bằng một nửa liều deferoxamin. Nếu kết quả liều khởi đầu < 20 mg/ kg thể trọng (liều deferoxamin đáp ứng < 40 mg/ kg thể trọng), cần phải theo dõi đáp ứng của bệnh nhân và tăng liều nếu không đạt được hiệu quả đầy đủ.

Chỉnh liều:

Nồng độ ferritin huyết thanh nên được theo dõi hàng tháng và chỉnh liều deferasirox mỗi 3 - 6 tháng nếu cần thiết dựa trên chiều hướng thay đổi ferritin huyết thanh. Có thể điều chỉnh liều từ 5 - 10 mg/ kg tùy theo đáp ứng của từng bệnh nhân và mục tiêu điều trị (giữ ổn định hoặc giảm lượng sắt). Ở bệnh nhân không đáp ứng với liều 30 mg/ kg (ví dụ: Ferritin huyết thanh luôn ở mức cao hơn 2500 $\mu\text{g}/\text{L}$ và không có chiều hướng giảm theo thời gian), có thể xem xét dùng liều lên đến 40 mg/ kg. Thông tin về an toàn và hiệu quả lâu dài của việc sử dụng deferasirox liều 30 mg/ kg hiện còn hạn chế. Nếu liều 30 mg/ kg không kiểm soát được bệnh thì có thể việc tăng liều (tối đa 40 mg/ kg) cũng không cho kết quả mong muốn và nên xem xét điều trị bằng thuốc khác thay thế. Nếu liều cao trên 30 mg/ kg không cho hiệu quả mong muốn, không nên duy trì ở mức liều đó và nên chuyển sang phương pháp điều trị thay thế ngay khi có thể. Do thông tin còn hạn chế, liều trên 40 mg/ kg không được khuyến cáo sử dụng.

Ở bệnh nhân dùng liều lớn hơn 30 mg/ kg, khi đạt hiệu quả điều trị mong muốn (ví dụ: Nồng độ ferritin huyết thanh đạt mức mục tiêu (thường từ 500 - 1000 $\mu\text{g}/\text{L}$)), nên xem xét

giảm liều theo từng mức 5 - 10 mg/ kg và giữ nồng độ ferritin huyết thanh trong khoảng mục tiêu. Nếu nồng độ ferritin huyết thanh giảm xuống dưới 500 µg/ L, nên xem xét ngừng thuốc.

Bệnh nhân bị hội chứng thalassemia thể không phụ thuộc truyền máu

Liệu pháp chelat hóa chỉ nên được khởi đầu khi có bằng chứng thừa sắt ([LIC] \geq 5 mg sắt/ g dw (dry weight - tính theo khối lượng khan) hoặc nồng độ ferritin huyết thanh liên tục $>$ 800 µg/ L). LIC được ưu tiên hơn để xem xét thừa sắt và nên dùng khi có thể. Thận trọng khi điều trị với tác nhân tạo phức để giảm nguy cơ tạo phức quá mức ở tất cả bệnh nhân.

Liều khởi đầu:

Liều khởi đầu khuyến cáo là 10 mg/ kg.

Chỉnh liều:

Khuyến cáo theo dõi nồng độ ferritin huyết thanh mỗi tháng. Sau mỗi 3 - 6 tháng điều trị, xem xét tăng liều khoảng 5 - 10 mg/ kg nếu LIC bệnh nhân \geq 7 mg sắt/ g dw, hoặc nếu nồng độ ferritin huyết thanh liên tục $>$ 2000 µg/ L và không có chiều hướng giảm xuống, và bệnh nhân dung nạp tốt với thuốc. Liều lớn hơn 20 mg/ kg không được khuyến cáo do không có kinh nghiệm sử dụng liều này ở bệnh nhân bị hội chứng thalassemia thể không phụ thuộc truyền máu.

Nếu LIC chưa được đánh giá và nồng độ ferritin huyết thanh \leq 2000 µg/ L, không nên vượt quá liều 10 mg/ kg.

Nếu bệnh nhân sử dụng liều $>$ 10 mg/ kg, khuyến cáo nên giảm liều xuống 10 mg/ kg hoặc thấp hơn khi LIC $<$ 7 mg sắt/ g dw hoặc nồng độ ferritin huyết thanh \leq 2000 µg/ L.

Ngừng điều trị:

Khi đạt nồng độ sắt mong muốn (LIC $<$ 3 mg sắt/ g dw hoặc nồng độ ferritin huyết thanh $<$ 300 µg/ L) nên ngừng điều trị. Chưa có dữ liệu về việc điều trị trên bệnh nhân tái tích lũy sắt sau khi đạt nồng độ sắt mong muốn do đó không khuyến cáo tái điều trị.

Đối tượng đặc biệt

Người cao tuổi (\geq 65 tuổi):

Liều khuyến cáo tương tự như trên. Trong nghiên cứu lâm sàng, người cao tuổi có tần suất gặp tác dụng không mong muốn cao hơn (đặc biệt là tiêu chảy) và nên được theo dõi cẩn thận những tác dụng không mong muốn, có thể cần phải chỉnh liều.

Trẻ em:

Liều khuyến cáo cho bệnh nhân từ 2 - 17 tuổi bị thừa sắt do truyền máu tương tự như người lớn. Cần phải xem xét sự thay đổi thể trọng của trẻ em trong việc tính liều.

Trẻ em 2 - 5 tuổi bị thừa sắt do truyền máu, AUC của thuốc thấp hơn so với người lớn. Do đó có thể cần liều lớn hơn. Tuy nhiên nên cho liều khởi đầu tương tự người lớn, sau đó chỉnh liều tùy từng bệnh nhân.

Ở trẻ em bị hội chứng thalassemia không phụ thuộc truyền máu, liều không nên vượt quá 10 mg/ kg. Cần phải theo dõi chặt chẽ LIC và nồng độ ferritin huyết thanh để giảm nguy cơ tạo phức quá mức: Ngoài việc kiểm tra nồng độ ferritin huyết thanh hàng tháng, nên theo dõi LIC mỗi ba tháng khi nồng độ ferritin \leq 800 µg/ L.

Chưa có thông tin về an toàn và hiệu quả của deferasirox trên trẻ em từ 0 - 23 tháng tuổi.

Suy thận:

Deferasirox chưa được nghiên cứu trên bệnh nhân suy thận và chống chỉ định trên bệnh nhân có độ thanh thải creatinin $<$ 60 mL/ phút.

Suy gan:

Không khuyến cáo sử dụng cho bệnh nhân suy gan nặng (Child-Pugh nhóm C). Ở bệnh nhân suy gan trung bình (Child-Pugh nhóm B), nên xem xét giảm liều và tăng dần đến giới hạn là 50%, sử dụng thận trọng. Nên kiểm tra chức năng gan trước khi sử dụng thuốc, mỗi hai tuần trong tháng đầu tiên và hàng tháng sau đó.

Cách dùng:

Uống 1 lần/ ngày khi bụng đói, ít nhất 30 phút trước bữa ăn, tốt hơn nên uống cùng thời điểm mỗi ngày.

Phân tán viên nén trong một ly nước, nước cam hoặc nước táo 100 - 200 mL, đến khi tạo thành hỗn dịch mịn. Sau khi uống hỗn dịch, phần còn lại trong ly phải được phân tán tiếp bằng một ít nước hoặc nước trái cây và uống. Không nhai hoặc nuốt nguyên viên.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Mẫn cảm với deferasirox hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.

Sử dụng chung với tác nhân tạo phức sắt khác (chưa có thông tin về sự an toàn khi dùng chung).

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

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Chức năng thận

Deferasirox chỉ được nghiên cứu trên bệnh nhân có nồng độ creatinin nằm trong khoảng bình thường theo tuổi.

Thuốc có thể gây tăng nồng độ creatinin > 33% mức bình thường, đôi khi vượt quá giới hạn trên của khoảng bình thường. Tác động trên phụ thuộc vào liều. Khoảng 2/ 3 số bệnh nhân nồng độ creatinin huyết thanh trở về dưới mức dưới 33% mà không cần giảm liều. Ở 1/ 3 số trường hợp còn lại, nồng độ creatinin huyết tương có thể không giảm khi giảm liều hoặc ngừng sử dụng thuốc. Trong một vài trường hợp nồng độ creatinin huyết tương chỉ ổn định khi giảm liều. Đã có báo cáo suy thận cấp. Trong một vài trường hợp, suy giảm chức năng thận có thể dẫn đến suy thận đòi hỏi phải chạy thận nhân tạo tạm thời hoặc vĩnh viễn.

Nguyên nhân làm tăng nồng độ creatinin huyết thanh chưa được làm sáng tỏ. Cần đặc biệt chú ý theo dõi nồng độ creatinin huyết thanh ở bệnh nhân dùng chung với thuốc ức chế chức năng thận, và ở bệnh nhân sử dụng liều cao deferasirox và/ hoặc truyền máu mức độ thấp (hồng cầu lắng < 7 mL/ kg/ tháng hoặc < 2 đơn vị/ tháng đối với người lớn). Trong thử nghiệm lâm sàng, không thấy tăng tác dụng không mong muốn trên thận khi tăng liều trên 30 mg/ kg, tuy nhiên nguy cơ tăng tác dụng không mong muốn trên thận khi dùng liều trên 30 mg/ kg không thể bỏ qua.

Khuyến cáo nên đánh giá nồng độ creatinin huyết thanh hai lần trước khi bắt đầu điều trị. Nồng độ creatinin, độ thanh thải creatinin và/ hoặc nồng độ cystatin C huyết tương nên được theo dõi trước khi điều trị, hàng tuần trong tháng đầu sau khi bắt đầu điều trị hoặc có thay đổi khi điều trị, và hàng tháng sau đó. Bệnh nhân đang bị bệnh thận và bệnh nhân sử dụng thuốc ức chế chức năng thận có nhiều nguy cơ xảy ra biến chứng hơn. Cần lưu ý duy trì lượng nước đầy đủ ở bệnh nhân bị tiêu chảy hoặc nôn.

Đã có báo cáo nhiễm toan chuyển hóa trong quá trình điều trị với deferasirox. Phần lớn những bệnh nhân đó bị suy thận, bệnh ống thận (hội chứng Fanconi) hoặc tiêu chảy, hoặc trong tình trạng mà việc mất cân bằng kiềm - toan là một biến chứng đã được dự đoán. Nên theo dõi cân bằng kiềm - toan ở những bệnh nhân này và cân nhắc ngừng deferasirox ở bệnh nhân bị nhiễm toan chuyển hóa.

Có thể bắt đầu điều trị lại tùy từng ca lâm sàng.

Cũng có thể cân nhắc giảm liều hoặc ngừng thuốc nếu có các dấu hiệu bất thường chức năng ống thận và/ hoặc có dấu hiệu lâm sàng:

- Protein niệu (nên kiểm tra trước khi điều trị và hàng tháng sau đó).
- Đường niệu ở người không bị đái tháo đường; Nồng độ kali, phosphat, magesi hoặc urat huyết thanh thấp, phosphat niệu, acid amin niệu (theo dõi nếu cần thiết).

Chức năng gan:

Tăng enzym gan đã xảy ra ở bệnh nhân sử dụng deferasirox. Đã có báo cáo suy gan, đôi khi gây tử vong, khi điều trị với deferasirox. Hầu hết các báo cáo suy gan đều liên quan đến bệnh nhân đã có sẵn bệnh bao gồm xơ gan. Tuy nhiên không thể loại trừ vai trò của deferasirox như một nhân tố đóng góp hoặc tăng nặng lên các tác động không mong muốn trên.

Khuyến cáo kiểm tra nồng độ transaminase, biliburin và phosphatase kiềm trong huyết thanh trước khi điều trị, mỗi 2 lần trong tháng đầu và sau đó là mỗi tháng. Nếu transaminase huyết thanh tăng kéo dài và liên tục và không tìm thấy nguyên nhân nào khác,

nên ngừng deferasirox. Khi đã tìm ra nguyên nhân gây bất thường xét nghiệm chức năng gan hoặc sau khi trở về mức bình thường, có thể cân nhắc sử dụng lại thuốc một cách thận trọng ở liều thấp hơn và tăng liều từ từ.

Không khuyến cáo sử dụng deferasirox ở bệnh nhân suy gan nặng (Child-Pugh nhóm C).

Ở bệnh nhân có tiên lượng thời gian sống ngắn (ví dụ: Hội chứng loạn sinh tủy nguy cơ cao), đặc biệt khi bệnh lý kèm theo có thể làm tăng nguy cơ tác dụng không mong muốn, lợi ích của deferasirox có thể hạn chế và có thể thấp hơn so với nguy cơ. Do đó, không khuyến cáo sử dụng deferasirox ở những bệnh nhân trên.

Thận trọng khi sử dụng trên người cao tuổi do nguy cơ gây tác động không mong muốn thường xuyên hơn (đặc biệt là tiêu chảy).

Thông tin ở trẻ em bị hội chứng thalassemia thể không phụ thuộc truyền máu còn hạn chế. Do đó, phải theo dõi cẩn thận để phát hiện tác dụng không mong muốn của thuốc và theo dõi tình trạng thừa sắt ở trẻ em. Hơn nữa, việc dùng thuốc này thời gian dài để điều trị thừa sắt ở trẻ em bị hội chứng thalassemia thể không phụ thuộc truyền máu hiện tại chưa được biết đầy đủ.

Đường tiêu hóa:

Loét đường tiêu hóa trên và xuất huyết đã được báo cáo ở bệnh nhân sử dụng deferasirox, kể cả trẻ em và thanh thiếu niên. Loét đa ổ đã được thấy ở một vài bệnh nhân. Đã có báo cáo biến chứng loét cùng với thủng đường tiêu hóa. Cũng có báo cáo xuất huyết đường tiêu hóa gây tử vong, đặc biệt ở người cao tuổi bị u ác tính huyết học và/ hoặc lượng tiêu cầu thấp. Bác sĩ và bệnh nhân nên cảnh giác những triệu chứng và dấu hiệu của loét dạ dày và xuất huyết trong quá trình điều trị với deferasirox và ngay lập tức tiến hành đánh giá và điều trị thêm nếu nghi ngờ có tác dụng không mong muốn nghiêm trọng trên đường tiêu hóa. Thận trọng ở bệnh nhân dùng chung deferasirox với các thuốc có thể gây loét đường tiêu hóa, như NSAIDs, corticosteroid, hoặc bisphosphonat đường uống, ở bệnh nhân sử dụng thuốc chống đông và bệnh nhân có lượng tiêu cầu thấp hơn 50.000/ mm³ (50 x 10⁹/ L).

Da:

Ban da có thể xuất hiện khi điều trị với deferasirox. Phản ứng này có thể tự khỏi trong hầu hết trường hợp. Nếu cần phải ngừng thuốc, thì sau đó có thể dùng lại thuốc sau khi điều trị hết hẳn, với liều thấp hơn và tăng liều từ từ. Trong một vài trường hợp nặng, có thể sử dụng lại thuốc phối hợp với steroid trong một thời gian ngắn. Đã có báo cáo hội chứng Stevens-Johnson và TEN (hoại tử thượng bì nhiễm độc). Nguy cơ tác dụng không mong muốn nghiêm trọng hơn bao gồm DRESS: Phản ứng thuốc với bạch cầu ái toan và hội chứng toàn thân không thể loại trừ. Nếu nghi ngờ hội chứng Stevens-Johnson hoặc các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng trên da, ngừng deferasirox ngay lập tức và không nên dùng lại thuốc.

Phản ứng quá mẫn:

Phản ứng quá mẫn (như sốc phản vệ và phù mạch) đã được báo cáo ở bệnh nhân sử dụng deferasirox, phần lớn thường xảy ra trong tháng đầu điều trị. Nếu các phản ứng trên xảy ra, nên ngừng deferasirox và áp dụng biện pháp điều trị thích hợp. Deferasirox không nên được sử dụng lại ở những bệnh nhân đã bị phản ứng quá mẫn do có nguy cơ sốc phản vệ.

Thị giác và thính giác:

Rối loạn thính giác (giảm) và thị giác (nhìn mờ) đã được báo cáo. Kiểm tra thính giác và thị giác (bao gồm soi đáy mắt) được khuyến cáo trước khi bắt đầu điều trị và thường xuyên sau đó (mỗi 12 tháng). Nếu rối loạn xảy ra, nên xem xét giảm liều hoặc ngừng thuốc.

Máu:

Đã có báo cáo giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu hoặc giảm toàn thể huyết cầu và làm nặng hơn thiếu máu. Hầu hết những bệnh nhân này trước đó đã bị rối loạn về huyết học thường liên quan đến suy tủy. Tuy nhiên, không thể loại trừ khả năng đóng góp hoặc làm nặng thêm các bệnh này của thuốc. Nên cân nhắc ngừng thuốc nếu bệnh nhân bị giảm tế bào máu không rõ lý do.

Các xét nghiệm khác:

Khuyến cáo xét nghiệm nồng độ ferritin huyết thanh để đánh giá đáp ứng của bệnh nhân với điều trị. Nếu ferritin huyết thanh giảm xuống dưới 500 µg/ L liên tục (đối với thừa sắt

do truyền máu) hoặc 300 µg/ L (đối với hội chứng thalassemia thể không phụ thuộc truyền máu), nên xem xét ngừng dùng thuốc.

Kết quả xét nghiệm nồng độ creatinin, ferritin và transaminase huyết thanh nên được ghi lại và đánh giá xu hướng thay đổi.

Trong một nghiên cứu lâm sàng, sự tăng trưởng và phát triển giới tính của trẻ em điều trị bằng deferasirox trong 5 năm không bị ảnh hưởng. Tuy nhiên để đề phòng, ở trẻ em bị thừa sắt do truyền máu nên theo dõi trọng lượng cơ thể, chiều cao và sự phát triển giới tính trước khi điều trị và thường xuyên sau đó (mỗi 12 tháng).

Rối loạn tim mạch là một biến chứng của quá tải sắt. Nên theo dõi chức năng tim mạch ở bệnh nhân bị quá tải sắt nghiêm trọng khi điều trị với deferasirox thời gian dài.

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

Thời kỳ mang thai

Chưa có thông tin về ảnh hưởng của thuốc trên phụ nữ có thai. Nghiên cứu trên động vật cho thấy độc tính trên hệ sinh sản ở liều độc với thú mẹ. Nguy cơ trên người chưa rõ. Không khuyến cáo dùng deferasirox ở phụ nữ mang thai, trừ khi bắt buộc.

Deferasirox có thể làm giảm hiệu quả của biện pháp tránh thai hormon, phụ nữ trong độ tuổi sinh sản nên sử dụng thêm hoặc thay thế bằng biện pháp tránh thai không hormon.

Thời kỳ cho con bú

Nghiên cứu trên động vật, deferasirox bài tiết vào sữa mẹ nhanh và nhiều. Chưa có tác động trên thú con được ghi nhận. Chưa rõ deferasirox có bài tiết vào sữa người không.

Không khuyến cáo cho con bú khi sử dụng deferasirox.

Khả năng sinh sản: Chưa có thông tin về ảnh hưởng trên khả năng sinh sản ở người. Trên động vật, không thấy có tác dụng không mong muốn nào trên khả năng sinh sản của con đực và con cái.

Ảnh hưởng của thuốc đối với khả năng lái xe và vận hành máy móc:

Chưa có thông tin về ảnh hưởng của deferasirox trên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Bệnh nhân gặp tác dụng không mong muốn ít gặp như chóng mặt nên thận trọng khi lái xe và vận hành máy móc.

7. TƯƠNG TÁC CỦA THUỐC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC LOẠI TƯƠNG TÁC KHÁC

Chưa có thông tin về an toàn của deferasirox khi phối hợp với tác nhân tạo phức với sắt khác. Do đó không phối hợp với tác nhân tạo phức với sắt khác.

Thức ăn:

Sinh khả dụng của deferasirox tăng với mức độ khác nhau khi dùng chung với thức ăn. Do đó nên dùng thuốc khi bụng đói ít nhất 30 phút trước khi ăn, tốt nhất nên uống cùng thời điểm trong ngày.

Thuốc có thể giảm nồng độ deferasirox:

Chuyển hóa deferasirox phụ thuộc enzym UGT. Rifampicin, một chất cảm ứng mạnh enzym UGT, làm giảm phơi nhiễm deferasirox. Sử dụng chung deferasirox với chất cảm ứng UGT mạnh (như rifampicin, carbamazepin, phenytoin, phenobarbital, ritonavir) có thể làm giảm hiệu quả deferasirox. Nồng độ ferritin huyết thanh nên được theo dõi sau khi dùng chung, và có thể chỉnh liều deferasirox nếu cần thiết.

Cholestyramin: Làm giảm phơi nhiễm của deferasirox.

Midazolam và các thuốc khác chuyển hóa bởi CYP3A4

Deferasirox làm giảm nồng độ của midazolam (cơ chất của CYP3A4). Do đó khi dùng đồng thời có thể làm giảm nồng độ các chất chuyển hóa bởi CYP3A4 (midazolam, ciclosporin, simvastatin, thuốc tránh thai hormon, bepridil, ergotamin). Thận trọng khi phối hợp.

Repaglinid và các thuốc khác chuyển hóa bởi CYP2C8

Deferasirox liều 30 mg/ kg (chất ức chế trung bình CYP2C8) làm tăng AUC và C_{max} của repaglinid liều 0,5 mg (cơ chất của CYP2C8) tương ứng 2,3 lần và 1,6 lần. Do chưa có thông tin tương tác với liều repaglinid cao hơn 0,5 mg, nên tránh dùng chung deferasirox và repaglinid. Nếu phải phối hợp, cần thận trọng trên lâm sàng và theo dõi nồng độ glucose

máu. Tương tác của deferasirox với các cơ chất khác của CYP2C8 như paclitaxel cũng không thể loại trừ.

Theophylin và các thuốc khác chuyển hóa bởi CYP1A2

Deferasirox liều lặp lại 30 mg/ kg (chất ức chế CYP1A2) làm tăng 84% AUC theophylin liều đơn 120 mg (cơ chất của CYP1A2). C_{max} khi sử dụng liều đơn theophylin không bị ảnh hưởng tuy nhiên có thể tăng nếu dùng liều lặp lại theophylin. Do đó không khuyến cáo dùng chung với theophylin. Nếu cần phải phối hợp, khuyến cáo giảm liều và theo dõi nồng độ theophylin. Tương tác của deferasirox với các cơ chất khác của CYP1A2 cũng không thể loại trừ. Với những chất chuyển hóa chủ yếu bởi CYP1A2 và có khoảng trị liệu hẹp (như clozapin, tizanidin) khuyến cáo tương tự như theophylin.

Các tương tác khác

Chưa có thông tin về tương tác giữa deferasirox và thuốc kháng acid chứa nhôm. Mặc dù deferasirox có ái lực với nhôm thấp hơn sắt, không khuyến cáo dùng chung deferasirox với chế phẩm kháng acid chứa nhôm.

Dùng chung deferasirox với các chất có khả năng gây loét tiêu hóa như NSAIDs (bao gồm aspirin ở liều cao), corticosteroid hoặc bisphosphonat đường uống có thể tăng độc tính trên dạ dày. Dùng chung deferasirox với chất chống đông có thể tăng nguy cơ chảy máu đường tiêu hóa. Theo dõi chặt chẽ khi dùng chung deferasirox với các thuốc trên.

Chưa có thông tin về tương tác giữa deferasirox và vitamin C. Dùng chung với vitamin C liều lên đến 200 mg/ ngày không gây tương tác nào.

Không thấy có tương tác giữa deferasirox và digoxin trên bệnh nhân khỏe mạnh.

8. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Rất thường gặp (ADR $\geq 1/10$)

Thận và tiết niệu: Tăng creatinin máu.

Thường gặp (1/100 \leq ADR < 1/10)

Thần kinh: Đau đầu.

Tiêu hóa: Tiêu chảy, táo bón, nôn, buồn nôn, đau bụng, đầy bụng, khó tiêu.

Gan mật: Tăng transaminase.

Da và mô dưới da: Phát ban, ngứa.

Thận và tiết niệu: Protein niệu.

Ít gặp (1/1.000 \leq ADR < 1/100)

Tâm thần: Lo lắng, rối loạn giấc ngủ.

Thần kinh: Chóng mặt.

Mắt: Đục thủy tinh thể sớm, bệnh điểm vàng.

Tai và mê đạo: Mất thính lực.

Tiêu hóa: Xuất huyết đường tiêu hóa, loét dạ dày (bao gồm loét đa ổ), loét tá tràng, viêm dạ dày.

Hô hấp, lồng ngực và trung thất: Đau họng - thanh quản.

Gan mật: Viêm gan, sỏi mật.

Da và mô dưới da: Rối loạn sắc tố.

Thận và tiết niệu: Bệnh ống thận (hội chứng Fanconi, glucose niệu).

Toàn thân và tại vị trí sử dụng: Tăng thân nhiệt, phù nề, mệt mỏi.

Hiếm gặp (1/10.000 \leq ADR < 1/1.000)

Mắt: Viêm thần kinh mắt.

Tiêu hóa: Viêm thực quản.

Không rõ tần suất

Máu và hệ bạch huyết: Giảm huyết cầu toàn phần, giảm tiểu cầu, trầm trọng hơn bệnh thiếu máu, giảm bạch cầu trung tính.

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

Chuyển hóa và dinh dưỡng: Nhiễm toan chuyển hóa.

Hệ tiêu hóa: Thủng đường tiêu hóa, viêm tụy cấp.

Gan mật: Suy gan.

Thận và tiết niệu: Suy thận cấp, viêm thận mô kẽ - ống thận, sỏi thận, hoại tử ống thận.

Da và mô dưới da: Hội chứng Stevens-Johnson, viêm mạch máu quá mẫn, mày đay, hồng ban đa dạng, rụng tóc, hoại tử thượng bì nhiễm độc (TEN).

Mô tả các tác dụng không mong muốn chọn lọc

Sỏi mật và các rối loạn liên quan đến mật đã được báo cáo ở khoảng 2% bệnh nhân. Tăng transaminase đã được báo cáo như một tác dụng không mong muốn ở khoảng 2% bệnh nhân. Tăng transaminase gấp 10 lần giới hạn trên của khoảng bình thường, triệu chứng của viêm gan, ít gặp hơn (khoảng 0,3% bệnh nhân). Trong quá trình thuốc lưu hành trên thị trường, suy gan, đôi khi tử vong đã được báo cáo đặc biệt với bệnh nhân có tiền sử xơ gan. Đã có báo cáo về các trường hợp bị nhiễm toan chuyển hóa. Phần lớn những bệnh nhân này bị suy thận, bệnh ống thận (bao gồm hội chứng Fanconi) hoặc tiêu chảy, hoặc tình trạng mất cân bằng kiềm - toan. Các trường hợp viêm tụy cấp nghiêm trọng đã được báo cáo nhưng không có dữ liệu về tình trạng đường mật. Như các thuốc tạo phức chelat với sắt khác, rối loạn thính giác và thị giác (khởi đầu đục thủy tinh thể) là một tác dụng không mong muốn ít gặp khi điều trị với deferasirox.

Độ thanh thải creatinin ở bệnh nhân thừa sắt do truyền máu

Trong một phân tích tổng hợp hồi cứu trên 2102 bệnh nhân người lớn và trẻ em mắc beta-thalassemia, thừa sắt do truyền máu được điều trị bằng deferasirox trong 2 nghiên cứu ngẫu nhiên và 4 nghiên cứu nhãn mở (không gây mù) với thời gian 5 năm. Độ thanh thải creatinin giảm 13,2% ở bệnh nhân người lớn và 9,9% ở bệnh nhân trẻ em được quan sát trong năm đầu tiên của điều trị. Trong 250 bệnh nhân được theo dõi trong 5 năm, không thấy giảm độ thanh thải creatinin trung bình.

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

Trong một nghiên cứu trong vòng 1 năm ở bệnh nhân thalassemia không phụ thuộc truyền máu và thừa sắt (dùng viên nén phân tán trong nước với liều 10 mg/ kg/ ngày), tiêu chảy (9,1%), phát ban (9,1%) và buồn nôn (7,3%) là những tác dụng không mong muốn phổ biến liên quan đến thuốc. Độ thanh thải creatinin và nồng độ creatinin huyết thanh bất thường được báo cáo ở 5,5% và 1,8% bệnh nhân. Nồng độ transaminase gan tăng gấp 2 lần đường nền và gấp 5 lần giới hạn trên đã được báo cáo ở 1,8% số bệnh nhân.

Trẻ em

Trong hai nghiên cứu lâm sàng, sự phát triển và hoàn thiện giới tính ở trẻ em điều trị với deferasirox trong vòng 5 năm không bị ảnh hưởng.

Tiêu chảy thường hay gặp ở bệnh nhân 2 - 5 tuổi so với người lớn.

Bệnh về ống thận đã được báo cáo ở trẻ em và thanh thiếu niên mắc beta-thalassemia điều trị với deferasirox. Sau khi thuốc lưu hành trên thị trường, phần lớn những ca rối loạn chuyển hóa liên quan đến hội chứng Fanconi.

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

Hướng dẫn xử trí ADR

- Nên giảm liều deferasirox (viên nén phân tán trong nước) xuống 10 mg/ kg/ ngày nếu nồng độ creatinin huyết thanh > 33% so với nồng độ trung bình trước điều trị và/ hoặc $Cl_{Cr} < 90$ mL/ phút. Nên ngừng điều trị nếu nồng độ creatinin huyết thanh vẫn > 33% so với nồng độ trung bình trước điều trị và/ hoặc $Cl_{Cr} < 90$ mL/ phút sau khi đã giảm liều. Điều trị có thể bắt đầu lại dựa trên tình trạng lâm sàng của từng bệnh nhân.

Cũng có thể cân nhắc giảm liều hoặc ngừng thuốc nếu có các dấu hiệu bất thường chức năng ống thận và/ hoặc có dấu hiệu lâm sàng:

- Protein niệu (nên kiểm tra trước khi điều trị và hàng tháng sau đó).
- Đường niệu ở người không bị đái tháo đường; Nồng độ kali, phosphat, magnesi hoặc urat huyết thanh thấp, phosphat niệu, acid amin niệu (theo dõi nếu cần thiết).

Bệnh ống thận chủ yếu được báo cáo ở trẻ em hoặc thanh thiếu niên bị beta-thalassemia điều trị bằng deferasirox. Bệnh nhân nên được thăm khám bởi bác sỹ chuyên khoa thận và làm các xét nghiệm chuyên biệt hơn (như sinh thiết thận) nếu các điều sau xảy ra ngay cả sau khi đã giảm liều và ngừng thuốc:

- Nồng độ creatinin huyết thanh vẫn tăng cao đáng kể.

- Các dấu hiệu bất thường chức năng thận kéo dài (ví dụ protein niệu, hội chứng Fanconi).
- Giảm liều hoặc ngừng thuốc nếu có sự rối loạn thị giác hoặc thính giác ở bệnh nhân đang điều trị với deferasirox.
- Nên cân nhắc ngừng deferasirox nếu nồng độ transaminase huyết thanh tăng kéo dài và liên tục mà không tìm thấy nguyên nhân nào khác.
- Nên cân nhắc ngừng thuốc nếu bệnh nhân bị giảm tế bào máu không rõ lý do hoặc bị nhiễm toan chuyển hóa.
- Nếu nghi ngờ hội chứng Stevens-Johnson, TEN (hoại tử thượng bì nhiễm độc) hoặc các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng trên da, ngừng deferasirox ngay lập tức và không nên dùng lại thuốc.
- Nếu xuất hiện ban da, có thể ngừng thuốc tạm thời và dùng lại với liều thấp hơn và tăng liều từ từ sau khi đã điều trị hết ban da.
- Nếu xuất hiện các phản ứng dị ứng nghiêm trọng (sốc phản vệ, phù mạch), nên ngừng sử dụng deferasirox và có các biện pháp hỗ trợ y tế cần thiết. Không nên sử dụng lại deferasirox ở những bệnh nhân này.

9. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Trường hợp quá liều (2 - 3 lần liều chỉ định trong vài tuần) đã được báo cáo. Trong một trường hợp, gây ra viêm gan trên cận lâm sàng, tuy nhiên bệnh nhân phục hồi sau khi ngừng thuốc. Liều đơn 80 mg/ kg ở bệnh nhân thalassemia thừa sắt gây buồn nôn và tiêu chảy nhẹ.

Triệu chứng quá liều cấp tính có thể gồm: Nôn, buồn nôn, đau đầu và tiêu chảy. Quá liều có thể điều trị bằng gây nôn, rửa dạ dày và điều trị triệu chứng.

10. CÁC DẤU HIỆU CẦN LƯU Ý VÀ KHUYẾN CÁO: Không dùng quá liều chỉ định.

11. TÊN, ĐỊA CHỈ VÀ BIỂU TƯỢNG CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT

Sản xuất tại:



**CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM ĐẠT VI PHÚ
(DAVIPHARM)**

Lô M7A, Đường D17, Khu Công nghiệp Mỹ Phước 1, Phường Thới Hòa, Thị xã Bến Cát, Tỉnh Bình Dương, Việt Nam

Tel: 0274.3567.687 Fax: 0274.3567.688

12. NGÀY XEM XÉT SỬA ĐỔI, CẬP NHẬT LẠI NỘI DUNG HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC: 24/09/2019

Tên sản phẩm:	GONZALEX-500
Mã số toa:	0433.T1
Kiểm soát sửa đổi:	- Chuyển file in theo mẫu nhãn của cục QLD cấp - Chuyển mã toa từ TOA393ABB sang 0433.T1 theo SOP Q.DK.1003