NN-25902
28M/102

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT
Lần đầu: 20/3/2015

JADENU™ 180 mg

deferasirox
tablet for oral use/comprimé voie orale/
comprimido vía oral
30 film-coated tablets/comprimés pelliculés/
comprimidos recubiertos con película

JADENU™ 180 mg

deferasirox
tablet for oral use/comprimé voie orale/
comprimido vía oral

30 film-coated tablets/comprimés pelliculés/
comprimidos recubiertos con película

NOVARTIS

Rx - Thuốc bán theo đơn
Jadenu 180 mg
Deferasirox 180 mg. Viên nén bao phim. Hộp chứa 3 vỉ × 10 viên. SĐK: XX-XXXX-XX.
Chỉ định, cách dùng, chống chỉ định: xin đọc trong tờ hướng dẫn sử dụng.
Để xa tầm tay trẻ em. Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
NSX, HD, Số lô SX: xem "MFD", "EXP", "LOT" trên bao bì. Ngày hết hạn là ngày cuối cùng của tháng hết hạn in trên bao bì.
Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C. Tránh ẩm. Giữ thuốc trong bao bì gốc.
Sản xuất bởi: Novartis Pharma Stein AG, Schaffhauserstrasse, 4332 Stein, Thụy Sĩ.
Đóng gói bởi: Novartis Pharma Produktions GmbH, Öflinger Str. 44, 79664 Wehr, Đức.
Nhà nhập khẩu:
Các thông tin khác xin xem tờ hướng dẫn sử dụng kèm theo. Mọi thắc mắc về sản phẩm, xin vui lòng gọi xxxxxxxxxx.

VĂN PHÒNG ĐẠI DIỆN NOVARTIS PHARMA STEIN AG TẠI HỒ CHÍ MINH

Manufactured by Novartis Pharma Stein AG, Stein, Switzerland.
Fabriqué par Novartis Pharma Stein AG, Stein, Suisse.
Fabricado por Novartis Pharma Stein AG, Stein, Suiza.

EXP/LOT/MFD

Keep out of the sight and reach of children.
Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.
Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

Do not store above 30°C. Protect from moisture.
A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
Abri de l'humidité.
No conservar a temperatura superior a 30°C.
Protegerlo de la humedad.

Medicinal product subject to medical prescription.
Médicament soumis à prescription médicale.
Medicamento sujeto a prescripción médica.

1 tablet/comprimé/comprimido = 180 mg deferasirox

Read Direction (613)

65x37x105

JADENU™ 180 mg
deferasirox
tablet for oral use/comprimé voie orale/
comprimido vía oral
30 film-coated tablets/comprimés pelliculés/
comprimidos recubiertos con película

Read Direction (613)

2158266
U12 WEH

2158266_U12_WEH_p2_FB_X-4.pdf 1 18/08/2014 10:34

NOVARTIS

SGS The Maltings
Brewery House,
The Maltings,
Silvester Street
Kingston-Upon-Hull
HU1 3HA
Tel: +44 (0) 1482 973000

Live Text:	☒ Yes / ☐ No / ☐ Both
WO:	1257134
Comp. Description:	FB JADENU FCT 180MG 3X10 U12
Comp. Number New:	2158266 U12 WEH
Comp. Number Old:	N/A
Format/Dimension:	65 x 37 x 105mm
Tech. Drawing No.:	2158266
Minimum Font Size:	7.0pt
Font Type:	News Gothic
Proof Number: 2	18/08/2014 Sara Kruger
Braille:	

Production Site: Wehr
CTM: Glembotzki, Stefan

Printing Colours:
Black
PANTONE 389 C
PANTONE 2758 C
PANTONE 166 C

Technical Colours:
Cutting
VarnishFree
InkVarnishFree
Dimensions

! PLEASE TURN OVERPRINTING ON !

548528_0

JADENU™ 180 mg

deferasirox
tablet for oral use/comprimé voie orale/
comprimido vía oral

90 film-coated tablets/comprimés pelliculés/
comprimidos recubiertos con película

NOVARTIS

65x82x105

JADENU™ 180 mg

deferasirox
tablet for oral use/comprimé voie orale/
comprimido vía oral

90 film-coated tablets/comprimés pelliculés/
comprimidos recubiertos con película

Keep out of the sight and reach of children.
Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.
Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

Do not store above 30°C. Protect from moisture.
A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
Abri de l'humidité.
No conservar a temperatura superior a 30°C.
Protegerlo de la humedad.

Medicinal product subject to medical prescription.
Médicament soumis à prescription médicale.
Medicamento sujeto a prescripción médica.

1 tablet/comprimé/comprimido = 180 mg deferasirox

2158269
U12 WEH

JADENU™ 180 mg

deferasirox
tablet for oral use/
comprimé voie orale/
comprimido vía oral

90 film-coated tablets/
comprimés pelliculés/
comprimidos recubiertos
con película

Read Direction (627)

Read Direction (627)

Rx - Thuốc bán theo đơn
Jadenu 180 mg
Deferasirox 180 mg. Viên nén bao phim. Hộp chứa 9 vỉ × 10 viên. SĐK: XX-XXXX-XX.
Chỉ định, cách dùng, chống chỉ định: xin đọc trong tờ hướng dẫn sử dụng.
Để xa tầm tay trẻ em. Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
NSX, HD, Số lô SX: xem "MFD", "EXP", "LOT" trên bao bì. Ngày hết hạn là ngày cuối cùng của tháng hết hạn in trên bao bì.
Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C. Tránh ẩm. Giữ thuốc trong bao bì gốc.
Sản xuất bởi: Novartis Pharma Stein AG, Schaffhauserstrasse, 4332 Stein, Thụy Sĩ.
Đóng gói bởi: Novartis Pharma Produktions GmbH, Öflinger Str. 44, 79664 Wehr, Đức.
Nhà nhập khẩu:

Các thông tin khác xin xem tờ hướng dẫn sử dụng kèm theo. Mọi thắc mắc về sản phẩm, xin vui lòng gọi xxxxxxxxxx.

Manufactured by Novartis Pharma Stein AG, Stein, Switzerland.
Fabriqué par Novartis Pharma Stein AG, Stein, Suisse.
Fabricado por Novartis Pharma Stein AG, Stein, Suiza.

NOVARTIS PHARMA VIỆT NAM
VĂN PHÒNG ĐẠI DIỆN TẠI HÀ NỘI

Read Direction (627)

2158269_U12_WEH_gl_PB_X-4.pdf 1 15/08/2014 14:10

NOVARTIS

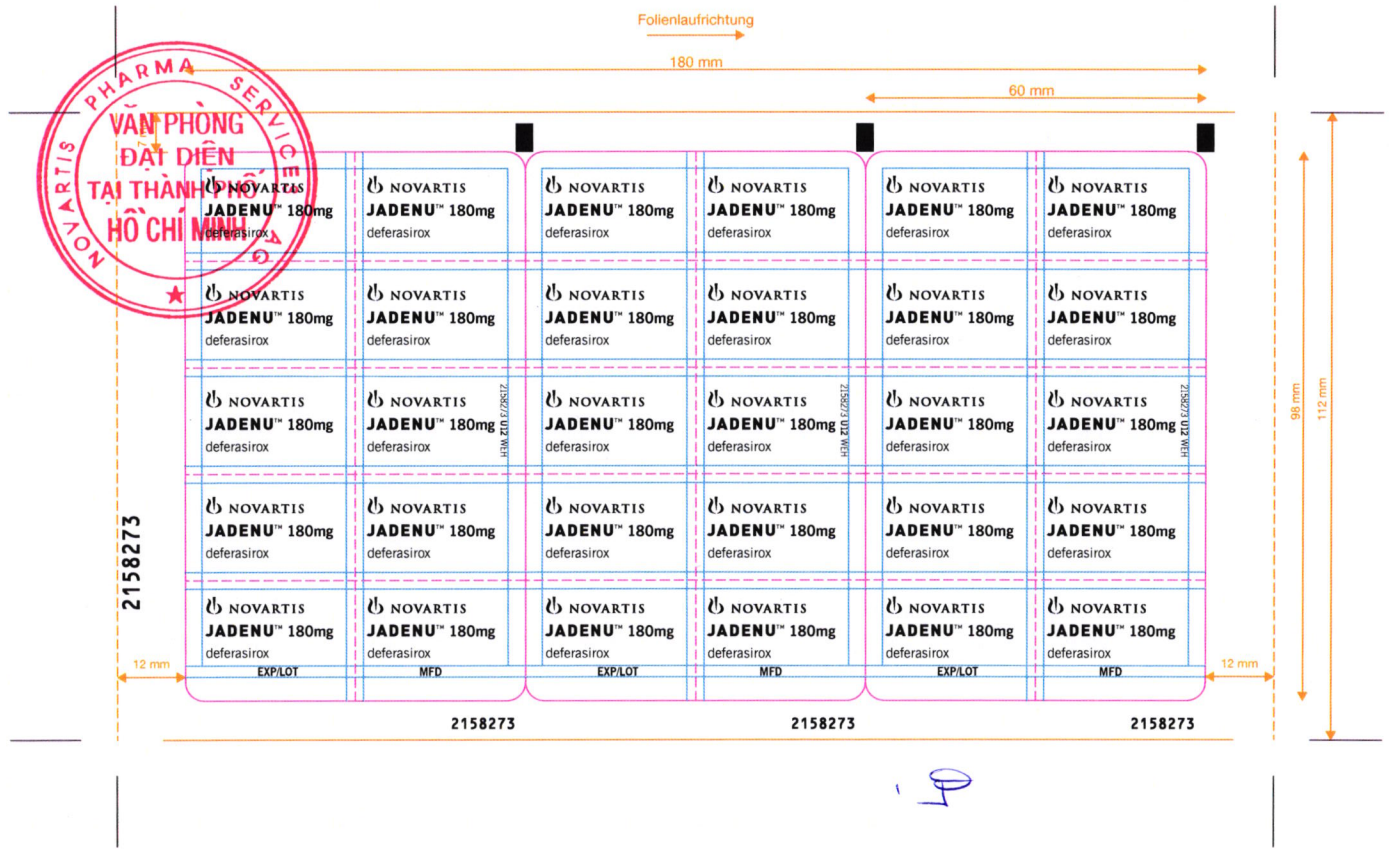
SGS The standard

Brewery House, The Maltings, Station Road, Kington-Upon-Hull HU12 0AG Tel: +44 (0) 1482 973000

Live Text:	☒ Yes / ☐ No / ☐ Both	Production Site: Wehr
WO:	1257140	CTM: Glembotzki, Stefan
Comp. Description: FB JADENU FCT 180MG 9X10 U12		Printing Colours: Black, PANTONE 2758 C, PANTONE 106 C
Comp. Number New: 2158269 U12 WEH		
Comp. Number Old: N/A		
Format/Dimension: 65 x 82 x 105mm		Technical Colours: VarnishFree, Dispersion, Cutting
Tech. Drawing No.: 2158269		
Minimum Font Size: 7.0pt		
Font Type: News Gothic		
Proof Number: 1 15/08/2014 Sara Kruger		
Braille:		

! PLEASE TURN OVERPRINTING ON !

548554_1



NOVARTIS PHARMA SERVICES
VĂN PHÒNG ĐẠI DIỆN TẠI THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

NOVARTIS	SGS The Maltings — Brewery House, The Maltings, Silvester Street, Kingston-Upon-Hull, HU1 3HA, Tel: +44 (0) 1482 973000
Live Text: ☒ Yes / ☐ No	Production Site: Wehr
WO: 1257136	CTM: Glembotzki, Stefan
Comp. Description: FOIL JADENU FCT 180MG 1X10 U12	Printing Colours: Black
Comp. Number New: 2158273 U12 WEH	
Comp. Number Old: N/A	
Format/Dimension: 60 x 98mm	
Tech. Drawing Number: 2158273	Technical Colours: Guides, Cutting, Dimensions, Perforating
Minimum Font Size: 7.0pt	
Proof Number: 1 08/08/2014 Sara Kruger	
Braille:	

! PLEASE TURN OVERPRINTING ON !

547480_1

NOVARTIS

Rx **JADENU®**

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

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 phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.

THÀNH PHẦN

Thành phần hoạt chất

Mỗi viên nén bao phim chứa 90 mg / 180 mg / 360 mg deferasirox.

Thành phần tá dược

Microcrystalline cellulose; crospovidone; povidone (K30); magnesium stearate colloidal silicon dioxide; poloxamer 188; tá dược bao: hypromellose, titanium dioxide (E171); polyethylen glycol (4000); talc, FD&C blue #2/ Indigo carminine aluminium lake (E132).

DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén bao phim.

Jadenu 90mg: Viên nén bao phim màu xanh nhạt, hình oval, hai mặt khum với các cạnh vát, có khắc chữ ("NVR" ở một mặt và "90" ở mặt còn lại).

Jadenu 180mg: Viên nén bao phim màu xanh, hình oval, hai mặt khum với các cạnh vát, có khắc chữ ("NVR" ở một mặt và "180" ở mặt còn lại).

Jadenu 360mg: Viên nén bao phim màu xanh đậm, hình oval, hai mặt khum với các cạnh vát, có khắc chữ ("NVR" ở một mặt và "360" ở mặt còn lại).

CHỈ ĐỊNH

JADENU được chỉ định để điều trị 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.

JADENU cũng được chỉ định để điều trị quá tải sắt mạn tính do truyền máu khi chống chỉ định dùng deferoxamine hoặc điều trị bằng 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 có 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 có quá tải 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.

JADENU cũng được chỉ định để điều trị quá tải sắt mạn tính đòi hỏi liệu pháp thải sắt (chelat hóa sắt) khi chống chỉ định dùng deferoxamine hoặc điều trị bằng deferoxamine không thỏa đáng ở bệnh nhân từ 10 tuổi trở lên bị hội chứng thalassaemia không phụ thuộc truyền máu.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Việc điều trị bằng JADENU 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 nồng độ ferritin huyết thanh > 1.000 µg/l). Liều dùng (tính bằng mg/kg) phải được tính và làm tròn đến toàn bộ kích cỡ viên gần nhất.

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

JADENU dạng viên nén bao phim cho thấy sinh khả dụng cao hơn so với JADENU công thức viên nén phân tán (xem phần ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC). Trong trường hợp chuyển từ viên nén phân tán sang dạng viên nén bao phim, liều của dạng viên nén bao phim nên thấp hơn 30% so với liều của viên nén phân tán, 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 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 các bệnh nhân được kiểm soát tốt khi dùng deferoxamine	1/3 liều deferoxamine	Một nửa liều deferoxamine			
Theo dõi					**Hàng tháng**
Khoảng mục tiêu					**500-1.000 µg/l**
Các bước điều chỉnh liều (mỗi 3-6 tháng)	**Tăng lên**				> 2.500 µg/l
	3,5 - 7 mg/kg/ngày Đến 28 mg/kg/ngày	5-10 mg/kg/ngày Đến 40 mg/kg/ngày			
	Giảm xuống				
	3,5 - 7 mg/kg/ngày	5-10 mg/kg/ngày			< 2.500 µg/l
	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 µg/l
Liều tối đa	**28 mg/kg/ngày**	**40 mg/kg/ngày**			

Xem xét tạm ngưng điều trị					**< 500 µg/l**

Liều khởi đầu

Liều khởi đầu khuyến cáo của JADENU 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 cho những bệnh nhân sử dụng dưới 7 ml hồng cầu lắng/kg/tháng (khoảng < 2 đơn vị/tháng cho một người lớn). Phải theo dõi đáp ứng của bệnh nhân và nên xem xét tăng liều nếu không đạt 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 JADENU dạng viên nén bao phim khởi đầu bằng 1/3 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 chuyển sang liều JADENU 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 nên xem xét 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 JADENU mỗi 3-6 tháng dựa trên xu hướng về ferritin huyết thanh. Có thể điều chỉnh liều theo từng bước 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 nồng độ ferritin huyết thanh vẫn liên tục lớn hơn 2.500 µg/l và không thấy có xu hướng giảm theo thời gian) thì có thể xem xét liều dùng lên đến 28 mg/kg. Dữ liệu hiện có về hiệu quả và độ an toàn dài hạn từ các nghiên cứu lâm sàng tiến hành với viên nén phân tán JADENU được sử dụng với liều trên 30 mg/kg vẫn 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 đến 21 mg/kg thì việc tăng liều thêm (đến tối đa 28 mg/kg) có thể không đạt được sự kiểm soát thỏa đáng và có thể xem xét lựa chọn điều trị thay thế. Nếu không đạt được sự kiểm soát thỏa đáng ở liều trên 21 mg/kg, không nên duy trì liều như vậy và nên xem xét lựa chọn điều trị thay thế bất cứ khi nào có thể. Không khuyến cáo dùng các liều trên 28 mg/kg vì chưa có nhiều kinh nghiệm với các liều trên mức này (xem phần ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC).

Ở những bệnh nhân điều trị với liều cao 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 cho thấy xu hướng giảm theo thời gian). Ở những bệnh nhân có nồng độ ferritin huyết thanh đạt đến mục tiêu điều trị (thường từ 500-1.000 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. Nếu ferritin huyết thanh giảm liên tục dưới 500 µg/l, cần xem xét tạm ngưng điều trị (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

Hội chứng thalassaemia không phụ thuộc truyền máu

Chỉ nên bắt đầu liệu pháp thải sắt khi có bằng chứng về quá tải sắt (nồng độ sắt trong gan [LIC] ≥ 5 mg Fe/g trọng lượng khô [dw] hoặc nồng độ ferritin huyết thanh liên tục > 800 µg/l). LIC là phương pháp xác định quá tải sắt được ưa thích và nên được dùng ở bất cứ nơi nào sẵn có. Cẩn thận trọng trong khi dùng liệu pháp thải sắt để giảm thiểu nguy cơ thải sắt quá mức ở tất cả các bệnh

nhân.

JADENU dạng viên nén bao phim cho thấy sinh khả dụng cao hơn so với JADENU công thức viên nén phân tán (xem phần ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC). Trong trường hợp chuyển từ viên nén phân tán sang dạng viên nén bao phim, liều của dạng viên nén bao phim nên thấp hơn 30% so với liều của viên nén phân tán, 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 điều chỉnh liều (mỗi 3-6 tháng)	**Tăng lên**		≥ 7 mg Fe/g trọng lượng khô	hoặc	> 2.000 µg/l
	3,5-7 mg/kg/ngày	5-10 mg/kg/ngày			
	Giảm xuống		< 7 mg Fe/g trọng lượng khô	hoặc	≤ 2.000 µg/l
	3,5-7 mg/kg/ngày	5-10 mg/kg/ngày			
Liều tối đa	**14 mg/kg/ngày**	**20 mg/kg/ngày**			
	7 mg/kg/ngày	**10 mg/kg/ngày**			
	Đối với người lớn		không đánh giá	và	≤ 2.000 µg/l
	Đối với bệnh nhân trẻ em				
Tạm ngưng điều trị			**< 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 JADENU 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. Sau mỗi đợt điều trị 3-6 tháng, cần xem xét tăng liều theo các lượng tăng từ 3,5-7 mg/kg nếu nồng độ sắt trong gan (LIC) của bệnh nhân ≥ 7 mg Fe/g trọng lượng khô (dw), hoặc nếu nồng độ ferritin huyết thanh luôn > 2.000 µg/l mà không cho thấy xu hướng giảm và bệnh nhân dung nạp thuốc tốt. Không khuyến cáo dùng liều trên 14 mg/kg vì chưa có kinh nghiệm với liều trên mức này ở những bệnh nhân bị hội chứng thalassemia không phụ thuộc truyền máu.

Ở những bệnh nhân không đánh giá được LIC và nồng độ ferritin huyết thanh ≤ 2.000 µg/l thì không nên vượt quá liều 7 mg/kg.

Ở những bệnh nhân liều dùng đã được tăng lên > 7 mg/kg, nếu LIC < 7 mg Fe/g trọng lượng khô hoặc nếu nồng độ ferritin huyết thanh ≤ 2.000 µg/l thì khuyến cáo giảm liều xuống còn 7 mg/kg hoặc thấp hơn.

Ngừng điều trị

Khi nồng độ sắt trong cơ thể đạt được 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 được 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)

Liều khuyến cáo cho bệnh nhân cao tuổi tương tự như đã mô tả trên. Trong các nghiên cứu lâm sàng, bệnh nhân cao tuổi có tần suất phản ứng bất lợi cao hơn bệnh nhân trẻ tuổi (đặc biệt là tiêu chảy) và họ cần được theo dõi chặt chẽ về các phản ứng bất lợi mà có thể cần 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. 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.

Hội chứng thalassaemia không phụ thuộc truyền máu:

Ở những bệnh nhân trẻ em bị hội chứng thalassaemia không phụ thuộc truyền máu, liều dùng không nên vượt quá 7 mg/kg. Ở những bệnh nhân này, theo dõi chặt chẽ nồng độ sắt trong gan (LIC) và nồng độ ferritin huyết thanh là cần thiết để tránh thải sắt quá mức: ngoài việc đánh giá nồng độ ferritin huyết thanh hàng tháng, nên theo dõi LIC mỗi 3 tháng khi nồng độ ferritin huyết thanh ≤ 800 µg/l.

Trẻ em từ lúc sinh đến 23 tháng tuổi:

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

Bệnh nhân suy thận

JADENU chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân suy thận và chống chỉ định dùng ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinin ước tính < 60 ml/phút (xem phần CHỐNG CHỈ ĐỊNH và CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

Bệnh nhân suy gan

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

BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

Cách dùng

Dùng đường uống.

Nên nuốt cả viên thuốc dạng viên nén bao phim với một ít nước. Đối với bệnh nhân không thể nuốt cả viên, nên nghiền nhỏ viên và rắc liều đầy đủ lên thức ăn mềm, ví dụ 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 vào cùng 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).

Hướng dẫn sử dụng, xử lý và hủy bỏ

Không có yêu cầu đặc biệt về xử lý thuốc sau khi sử dụng.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn 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.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG

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 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, tăng nồng độ creatinin huyết thanh không phải luôn đáp ứng với việc giảm liều hoặc tạm ngưng liều. Trong một số trường hợp, chỉ có sự ổn định giá trị creatinin huyết thanh đã được quan sát thấy sau khi giảm liều. Các trường hợp suy thận cấp đã được báo cáo sau khi sử dụng deferasirox hậu mãi (xem phần PHẢN ỨNG BẤT LỢI). Trong một số trường hợp hậu mãi, suy giảm chức năng thận đã dẫn đến suy thận đòi hỏi phải thẩm phân máu tạm thời hoặc thường xuyên.

Nguyên nhân của sự tăng nồng độ creatinin huyết thanh chưa được làm sáng tỏ. Do đó cần đặc biệt chú ý theo dõi nồng độ creatinin huyết thanh ở những bệnh nhân đang dùng đồng thời các thuốc làm giảm chức năng thận và ở những bệnh nhân đang dùng liều cao deferasirox và/hoặc tỷ lệ truyền máu thấp (< 7 ml hồng cầu lắng/kg/tháng hoặc < 2 đơn vị/tháng cho một người lớn). Trong khi không quan sát thấy sự tăng biến cố bất lợi ở thận sau khi tăng liều viên nén phân tán JADENU đến liều trên 30 mg/kg trong các nghiên cứu lâm sàng thì không thể loại trừ sự tăng nguy cơ về các biến cố bất lợi ở thận với liều dạng viên nén bao phim trên 21 mg/kg.

Khuyến cáo nên đánh giá nồng độ creatinin huyết thanh 2 lần trước khi bắt đầu điều trị. **Cần theo dõi nồng độ creatinin huyết thanh, độ thanh thải creatinin** (ước tính 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 JADENU (bao gồm chuyển đổi công**

	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), *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*			
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			

thức), và hàng tháng sau đó. Những bệnh nhân có tình trạng về thận từ trước và những bệnh nhân đang dùng các thuốc làm giảm chức năng thận có thể có nhiều nguy cơ bị các biến chứng. Cần thận trọng để duy trì sự bù nước đầy đủ ở những bệnh nhân bị tiêu chảy hoặc nôn.

Đã có báo cáo hậu mãi về nhiễm acid chuyển hóa xảy ra trong khi điều trị bằng deferasirox. Đa số những bệnh nhân này bị suy thận, bệnh ống thận (hội chứng Fanconi) hoặc tiêu chảy, hoặc các tình trạng mà sự mất cân bằng acid-base là một biến chứng đã biết. Cần theo dõi cân bằng acid-base khi có chỉ định lâm sàng ở những nhóm bệnh nhân này. Cần xem xét tạm ngưng điều trị bằng JADENU ở những bệnh nhân phát sinh nhiễm acid chuyển hóa.

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

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

Cũng có thể xem xét giảm liều hoặc tạm ngưng điều trị nếu những có bất thường xảy ra về nồng độ các chỉ điểm chức năng ống thận và/hoặc khi có chỉ định lâm sàng:

- Protein niệu (xét nghiệm nên được thực hiện trước khi điều trị và hàng tháng sau đó).

- Glucose niệu ở người không bị đái tháo đường và nồng độ kali, phosphate, magnesi hoặc urate trong huyết thanh thấp, phosphate niệu, acid amin niệu (theo dõi khi cần thiết).

Bệnh ống thận đã được báo cáo ở trẻ em và thiếu niên bị bệnh beta thalassemia được điều trị bằng JADENU.

Bệnh nhân nên được chuyển đến một bác sĩ chuyên khoa thận và có thể xem xét các nghiên cứu chuyên biệt thêm (như sinh thiết thận) nếu xảy ra bất cứ triệu chứng nào mặc dù đã giảm liều và tạm ngưng liều:

- Creatinin huyết thanh vẫn tăng có ý nghĩa và
- Bất thường kéo dài về một chỉ điểm chức năng thận khác (ví dụ protein niệu, hội chứng Fanconi).

Chức năng gan

Tăng kết quả xét nghiệm chức năng gan đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân điều trị bằng deferasirox. Các trường hợp hậu mãi về suy gan, đôi khi gây tử vong, đã được báo cáo ở bệnh nhân điều trị bằng deferasirox. Hầu hết các báo cáo về suy gan đều liên quan đến các bệnh nhân có bệnh đi kèm đáng kể bao gồm cả xơ gan có từ trước. Tuy nhiên, không thể loại trừ vai trò của deferasirox như là một yếu tố góp phần hoặc làm trầm trọng thêm (xem phần PHẢN ỨNG BẤT LỢI).

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

Không khuyến cáo dùng JADENU 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). Hàng tháng sau đó.
Protein niệu	Trước khi điều trị. Hàng tháng sau đó.
Các chỉ điểm khác về chức năng ống thận (như glucose niệu ở người không bị đái tháo đường và nồng độ kali, phosphate, magnesi hoặc urate trong huyết thanh thấp, phosphate niệu, acid	Khi cần thiết.

amin niệu)	
Transaminase, bilirubin, phosphatase kiềm trong huyết thanh	Trước khi điều trị. 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 hội chứng loạn sản tủy có nguy cơ cao), đặc biệt khi các bệnh đi kèm có thể làm tăng nguy cơ về các biến cố bất lợi, lợi ích của JADENU có thể bị hạn chế và có thể thấp hơn nguy cơ. Do đó, không khuyến cáo điều trị bằng JADENU ở những bệnh nhân này.

Cần 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 bị 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 JADENU 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 JADENU cho trẻ em bị bệnh thalassaemia không phụ thuộc truyền máu, bác sĩ nên biết rằng hậu quả của việc sử dụng dài hạn ở những bệnh nhân này hiện nay chưa rõ.

Rối loạn tiêu hóa

Loét và xuất huyết đường tiêu hóa trên đã được báo cáo ở các bệnh nhân, bao gồm cả trẻ em và thiếu niên dùng deferasirox. Nhiều vết loét đã được quan sát thấy ở một số bệnh nhân (xem phần PHẢN ỨNG BẤT LỢI). Đã có báo cáo về các vết loét bị biến chứng thủng đường tiêu hóa. Ngoài ra, đã có báo cáo về xuất huyết đường tiêu hóa gây tử vong, đặc biệt ở bệnh nhân cao tuổi có các bệnh ác tính về huyết học và/hoặc số lượng tiểu cầu thấp (xem phần PHẢN ỨNG BẤT LỢI). Bác sĩ và bệnh nhân phải cảnh giác với các dấu hiệu và triệu chứng của loét và xuất huyết đường tiêu hóa trong khi điều trị bằng JADENU và phải tiến hành ngay lập tức việc đánh giá và điều trị bổ sung nếu nghi ngờ có một phản ứng bất lợi nghiêm trọng của đường tiêu hóa. Cần thận trọng ở những bệnh nhân đang dùng JADENU 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 x 10^9/l) (xem phần TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỴ CỦA THUỐC).

Rối loạn về da

Có thể có nổi ban ở da trong khi điều trị bằng JADENU. Trong hầu hết trường hợp, ban tự mất đi. Khi việc tạm ngưng điều trị có thể là cần thiết, có thể điều trị trở lại sau khi đã hết ban, với một liều thấp hơn, sau đó tăng liều dần dần. Trong trường hợp nặng, việc sử dụng trở lại này có thể được thực hiện kết hợp với dùng steroid đường uống trong một thời gian ngắn. Các 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 gây tử vong đã được báo cáo. Nếu nghi ngờ bị phản ứng da nghiêm trọng, phải ngừng dùng JADENU ngay lập tức và không được sử dụng trở lại. Tại thời điểm kê đơn, phải thông báo cho bệnh nhân về các dấu hiệu và triệu chứng của phản ứng da nghiêm trọng

và cần theo dõi bệnh nhân chặt chẽ.

Phản ứng quá mẫn

Các trường hợp phản ứng quá mẫn nghiêm trọng (như phản ứng phản vệ, phù mạch) đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng deferasirox với khởi phát phản ứng xảy ra trong tháng đầu điều trị ở phần lớn các trường hợp (xem phần PHẢN ỨNG BẤT LỢI). Nếu các phản ứng như vậy xảy ra, phải ngừng dùng JADENU và tiến hành can thiệp y khoa thích hợp. Không được sử dụng trở lại deferasirox ở những bệnh nhân đã bị phản ứng quá mẫn trước đây do nguy cơ sốc phản vệ (xem phần CHỐNG CHỈ ĐỊNH).

Thị giác và thính giác

Rối loạn thính giác (giảm thính giác) và rối loạn ở mắt (đục thủy tinh thể) đã được báo cáo (xem phần PHẢN ỨNG BẤT LỢI). Khuyến cáo nên kiểm tra thính giác và mắt (bao gồm soi đáy mắt) trước khi bắt đầu điều trị và theo định kỳ sau đó (mỗi 12 tháng). Nếu thấy có rối loạn trong khi điều trị, có thể xem xét giảm liều hoặc tạm ngưng dùng thuốc.

Rối loạn về máu

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

Các lưu ý khác

Khuyến cáo nên theo dõi nồng độ ferritin huyết thanh hàng tháng để đánh giá đáp ứng của bệnh nhân với điều trị (xem phần LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG). Nếu nồng độ ferritin huyết thanh giảm xuống dưới 500 µg/l (trong quá tải sắt do truyền máu) hoặc dưới 300 µg/l (trong hội chứng thalassaemia không phụ thuộc truyền máu), nên xem xét tạm ngưng điều trị.

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

Trong 2 nghiên cứu lâm sàng, sự tăng trưởng và phát triển sinh dục của các bệnh nhân trẻ em được điều trị bằng deferasirox trong thời gian đến 5 năm không bị ảnh hưởng (xem phần PHẢN ỨNG BẤT LỢI). Tuy nhiên, như là biện pháp phòng ngừa chung trong việc xử trí bệnh nhân trẻ em bị quá tải sắt do truyền máu, nên theo dõi thể trọng, chiều cao và sự phát triển sinh dục trước khi điều trị và theo định kỳ (mỗi 12 tháng).

Rối loạn chức năng tim là một biến chứng đã biết về tình trạng quá tải sắt nặng. Cần theo dõi chức năng tim ở những bệnh nhân bị quá tải sắt trong khi điều trị dài hạn bằng JADENU.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỴ 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 với bữa ăn giàu chất béo. Viên nén bao phim JADENU có thể dùng lúc dạ dày rỗng hoặc với bữa ăn nhẹ, tốt hơn vào cùng thời điểm mỗi ngày (xem phần LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG và ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC).

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

Sự chuyển hóa của deferasirox phụ thuộc vào enzym UGT. Trong một nghiên cứu ở những người

tình nguyện khỏe mạnh, dùng đồng thời deferasirox (liều đơn 30 mg/kg, công thức viên nén phân tán) và rifampicin - thuốc gây cảm ứng mạnh UGT, (liều lặp lại 600 mg/ngày) đã dẫn đến giảm nồng độ deferasirox 44% (khoảng tin cậy (CI) 90%: 37%-51%). Do đó dùng đồng thời JADENU với thuốc gây cảm ứng mạnh UGT (ví dụ rifampicin, carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, ritonavir) có thể dẫn đến giảm hiệu quả của JADENU. Cần theo dõi nồng độ ferritin huyết thanh của bệnh nhân trong và sau khi dùng kết hợp và điều chỉnh liều JADENU nếu cần thiết.

Cholestyramine làm giảm có ý nghĩa nồng độ deferasirox trong một nghiên cứu về cơ chế để xác định mức độ lặp lại chu trình ruột-gan (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 người tình nguyện khỏe mạnh, dùng đồng thời viên nén phân tán deferasirox và midazolam (cơ chất thăm dò của CYP3A4) đã dẫn đến giảm nồng độ midazolam 17% (khoảng tin cậy 90%: 8%-26%). Trong bối cảnh lâm sàng, tác dụng này rõ rệt hơn. Vì vậy, do khả năng làm giảm hiệu quả, cần thận trọng khi kết hợp deferasirox với các thuốc được 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 người tình nguyện khỏe mạnh, dùng đồng thời deferasirox dưới dạng thuốc ức chế trung bình CYP2C8 (30 mg/kg/ngày, công thức viên nén phân tán) với repaglinide là cơ chất của CYP2C8, được dùng ở liều đơn 0,5 mg, đã làm tăng AUC của repaglinide 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]). Do 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, cần theo dõi cẩn thận trên lâm sàng và nồng độ glucose trong máu (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG). 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 trên người tình nguyện khỏe mạnh, dùng đồng thời deferasirox dưới dạng thuốc ức chế CYP1A2 (liều lặp lại 30 mg/kg/ngày, công thức viên nén phân tán) và theophylline là cơ chất của CYP1A2 (liều đơn 120 mg) đã 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 dùng 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 sự 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 clozapine, tizanidine), các khuyến cáo tương tự áp dụng như đối với theophylline.

Các thông tin khác

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

Dùng đồng thời deferasirox với các thuốc đã biết có khả năng gây loét như thuốc chống viêm không steroid (NSAID) (bao gồm 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). Việc sử dụng đồng thời deferasirox với thuốc chống đông cũng có thể làm tăng nguy cơ xuất huyết đường tiêu hóa. Cần phải theo dõi lâm sàng khi kết hợp deferasirox với các thuốc này.

Tính tương kỵ

Không có.

PHỤ NỮ CÓ THAI, CHO CON BÚ VÀ KHẢ NĂNG SINH SẢN

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 đối với sinh sản ở liều gây độc cho động vật mẹ (xem phần THÔNG TIN PHI LÂM SÀNG). Chưa rõ nguy cơ tiềm ẩn đối với người.

Như một biện pháp phòng ngừa, khuyến cáo không sử dụng JADENU trong khi mang thai trừ khi thật sự cần thiết.

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

Phụ nữ cho con bú

Trong các nghiên cứu ở động vật, deferasirox đã được tìm thấy 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 bài tiết vào sữa mẹ ở người hay không. Không khuyến cáo cho con bú trong khi dùng JADENU.

Khả năng sinh sản

Không có dữ liệu về khả năng sinh sản đối với người. Ở động vật, không thấy ảnh hưởng bất lợi đến khả năng sinh sản của nam giới hoặc phụ nữ (xem phần THÔNG TIN PHI LÂM SÀNG).

ẢNH HƯỞNG LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

JADENU 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 PHẢN ỨNG BẤT LỢI).

PHẢN ỨNG BẤT LỢI

Tóm tắt hồ sơ về an toàn

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

Trong các nghiên cứu lâm sàng phụ thuộc liều, tăng creatinin huyết thanh xảy ra ở khoảng 36% bệnh nhân, mặc dù hầu hết vẫn nằm trong phạm vi bình thường. Giảm độ thanh thải creatinin trung bình đã được quan sát thấy ở cả bệnh nhân trẻ em và người lớn bị bệnh beta-thalassemia và có quá tải sắt trong năm đầu tiên điều trị, nhưng có bằng chứng cho thấy điều này không giảm thêm trong những năm điều trị tiếp theo. Đã có báo cáo về tăng transaminase ở gan. Khuyến cáo nên lập lịch trình theo dõi về an toàn đối với các thông số về thận và gan. Rối loạn thính giác (giảm thính giác) và rối loạn ở mắt (đục thủy tinh thể) ít gặp, và kiểm tra hàng năm cũng được khuyến cáo (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN 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 có kèm theo tăng bạch cầu ái toan và các triệu

chứng toàn thân (DRESS) đã được báo cáo với việc sử dụng JADENU (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

Bảng liệt kê các phản ứng bất lợi

Các phản ứng bất lợi được xếp dưới đây sử dụng quy ước sau: rất thường gặp (≥ 1/10); thường gặp (≥ 1/100 đến < 1/10); ít gặp (≥ 1/1.000 đến < 1/100); hiếm gặp (≥ 1/10.000 đến < 1/1.000); rất hiếm gặp (< 1/10.000); không rõ (không thể ước tính từ các dữ liệu hiện có). Trong mỗi nhóm xếp theo tần suất, các phản ứng bất lợi được trình bày theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần.

Bảng 5

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]
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)[1]
Rối loạn thận và tiết niệu		
	Rất thường gặp:	Tăng creatinin máu
	Thường gặp:	Protein niệu
	Ít gặp:	Rối loạn ống thận (hội chứng Fanconi mắc phải), glucose niệu
	Không rõ:	Suy thận cấp [1], viêm thận ống thận-mô kẽ[1], bệnh sỏi thận[1], hoại tử ống thận[1]
Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ dùng thuốc		
	Ít gặp:	Sốt, phù, mệt mỏi

[1] 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.

Mô tả các phản ứng bất lợi chọn lọc

Sỏi mật và rối loạn đường mật có liên quan đã được báo cáo ở khoảng 2% bệnh nhân. Tăng transaminase gan được báo cáo là phản ứng bất lợi ở 2% bệnh nhân. Tăng transaminase lớn hơn 10 lần giới hạn trên của mức bình thường, gợi ý viêm gan, là ít gặp (0,3%). Trong kinh nghiệm hậu mãi, suy gan, đôi khi gây tử vong, đã được báo cáo với công thức viên nén phân tán deferasirox, đặc biệt ở những bệnh nhân bị xơ gan từ trước (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG). Đã có báo cáo hậu mãi về nhiễm acid chuyển hóa. Phần lớn những bệnh nhân này bị suy thận, bệnh ống thận (hội chứng Fanconi) hoặc tiêu chảy, hoặc các tình trạng mà sự mất cân bằng acid-base là một biến chứng đã biết (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG). Các trường hợp viêm tụy cấp nghiêm trọng đã được quan sát thấy mà không có các tình trạng đường mật từ trước. Cũng như với điều trị bằng thuốc thải sắt khác, mất thính giác tần số cao và đục thủy tinh thể (cườm khô giai đoạn sớm) thường không được quan sát thấy ở bệnh nhân điều trị bằng deferasirox (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

Độ thanh thải creatinin trong quá tải sắt do truyền máu

Trong một phân tích tổng hợp hồi cứu ở 2.102 bệnh nhân người lớn và trẻ em bị bệnh beta-thalassemia và có quá tải sắt do truyền máu được điều trị bằng viên nén phân tán deferasirox trong 2 nghiên cứu ngẫu nhiên và 4 nghiên cứu nhãn mở trong thời gian đến 5 năm, giảm độ thanh thải creatinin trung bình 13,2% ở bệnh nhân người lớn (khoảng tin cậy 95%: -14,4% đến -12,1%; n=935) và 9,9% (khoảng tin cậy 95%: -11,1% đến -8,6%; n=1.142) ở bệnh nhân trẻ em đã được

quan sát thấy trong năm đầu tiên điều trị. Ở 250 bệnh nhân được theo dõi đến 5 năm, không quan sát thấy giảm thêm mức độ thanh thải creatinin trung bình.

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

Trong một nghiên cứu 1 năm ở những bệnh nhân bị hội chứng thalassaemia không phụ thuộc truyền máu và quá tải sắt (viên nén phân tán ở liều 10 mg/kg/ngày), tiêu chảy (9,1%), ban (9,1%) và buồn nôn (7,3%) là các biến cố bất lợi thường gặp nhất liên quan đến thuốc. Các giá trị nồng độ creatinin huyết thanh và độ thanh thải creatinin huyết thanh bất thường đã được báo cáo theo thứ tự là 5,5% và 1,8% bệnh nhân. Tăng transaminase gan lớn hơn 2 lần so với ban đầu và gấp 5 lần giới hạn trên của mức bình thường đã được báo cáo ở 1,8% bệnh nhân.

Nhóm bệnh nhân trẻ em

Trong 2 nghiên cứu lâm sàng, sự tăng trưởng và phát triển sinh dục của các bệnh nhân trẻ em được điều trị bằng deferasirox trong thời gian đến 5 năm không bị ảnh hưởng (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

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 báo cáo hậu mãi, một tỷ lệ cao các trường hợp nhiễm acid chuyển hóa xảy ra ở trẻ em trong bối cảnh hội chứng Fanconi.

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

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Các trường hợp quá liều (gấp 2-3 lần liều được kê đơn trong vài tuần) đã được báo cáo. Trong một trường hợp, tình trạng này đã dẫn đến viêm gan cận lâm sàng, hồi phục sau khi ngừng thuốc. Liều đơn công thức viên nén phân tán deferasirox 80 mg/kg (tương ứng với liều 56 mg/kg dạng viên nén bao phim) ở bệnh nhân thalassaemia bị quá tải sắt đã gây ra buồn nôn và tiêu chảy nhẹ.

Các dấu hiệu quá liều cấp tính gồm buồn nôn, nôn, nhức đầu và tiêu chảy.

Có thể điều trị quá liều bằng cách 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 động

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

Tác dụng dược lực học

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

Hiệu quả và tính an toàn lâm sàng

Các nghiên cứu về hiệu quả lâm sàng đã được tiến hành với viên nén phân tán deferasirox.

Deferasirox đã được nghiên cứu ở 411 bệnh nhân người lớn (≥ 16 tuổi) và 292 bệnh nhân trẻ em (từ 2 đến < 16 tuổi) bị quá tải sắt mạn tính do truyền máu. Trong số các bệnh nhân trẻ em, 52 trẻ từ 2-5 tuổi. Các tình trạng có từ trước đòi hỏi phải truyền máu bao gồm bệnh beta-thalassemia, bệnh hồng cầu hình liềm và các bệnh thiếu máu bẩm sinh và mắc phải khác (hội chứng loạn sản tủy, hội chứng Diamond Blackfan, thiếu máu bất sản và các thiếu máu rất hiếm gặp khác).

Điều trị hàng ngày bằng công thức viên nén phân tán deferasirox với các liều 20 và 30 mg/kg trong 1 năm cho những bệnh nhân người lớn và trẻ em được truyền máu thường xuyên do bệnh beta-thalassemia đã dẫn đến giảm các chỉ số sắt toàn phần trong cơ thể; nồng độ sắt trong gan giảm trung bình khoảng -0,4 mg sắt/g gan (trọng lượng khô khi sinh thiết) ở liều 20 mg/kg và -8,9 mg sắt/g gan (trọng lượng khô khi sinh thiết) ở liều 30 mg/kg, và nồng độ ferritin huyết thanh giảm trung bình khoảng -36 µg/l ở liều 20 mg/kg và -926 µg/l ở liều 30 mg/kg. Khi dùng cùng những liều này tỷ số giữa bài tiết sắt trên thu nhận sắt theo thứ tự là 1,02 (biểu thị cân bằng sắt thực) và 1,67 (biểu thị loại bỏ sắt thực). Deferasirox tạo ra đáp ứng tương tự ở bệnh nhân bị các bệnh thiếu máu khác có quá tải sắt. Liều dùng hàng ngày 10 mg/kg (công thức viên nén phân tán) trong 1 năm có thể duy trì nồng độ sắt trong gan và nồng độ ferritin huyết thanh, và tạo ra cân bằng sắt thực sự ở những bệnh nhân truyền máu không thường xuyên hoặc truyền thay máu. Nồng độ ferritin huyết thanh được đánh giá bằng cách theo dõi hàng tháng đã phản ánh các thay đổi nồng độ sắt trong gan, điều này cho thấy là các xu hướng của ferritin huyết thanh có thể được dùng để theo dõi đáp ứng với điều trị. Dữ liệu lâm sàng còn hạn chế (29 bệnh nhân có chức năng tim bình thường lúc ban đầu) sử dụng MRI cho thấy điều trị bằng deferasirox 10-30 mg/kg/ngày (công thức viên nén phân tán) trong 1 năm cũng có thể làm giảm nồng độ sắt ở tim (trung bình MRI T2* tăng từ 18,3 lên 23,0 mili giây).

Phân tích chính của nghiên cứu so sánh then chốt ở 586 bệnh nhân bị bệnh beta-thalassaemia và quá tải sắt do truyền máu đã không cho thấy sự không thua kém của viên nén phân tán deferasirox so với deferoxamine trong phân tích tổng nhóm bệnh nhân. Dường như là từ phân tích hậu kiểm (post-hoc) của nghiên cứu này, ở phân nhóm bệnh nhân có nồng độ sắt trong gan ≥ 7 mg Fe/g trọng lượng khô được điều trị bằng viên nén phân tán deferasirox (20 và 30 mg/kg) hoặc deferoxamine (35 đến ≥ 50 mg/kg), các tiêu chuẩn không thua kém đã đạt được. Tuy nhiên, ở những bệnh nhân có nồng độ sắt trong gan < 7 mg Fe/g trọng lượng khô được điều trị bằng viên nén phân tán deferasirox (5 và 10 mg/kg) hoặc deferoxamine (20 đến 35 mg/kg), sự không thua kém đã không được thiết lập do sự mất cân bằng trong liều dùng của 2 thuốc thải sắt. Sự mất cân bằng này xảy ra bởi vì các bệnh nhân dùng deferoxamine được phép duy trì liều của họ trước nghiên cứu ngay cả khi liều đó cao hơn liều được xác định trong đề cương nghiên cứu. 56 bệnh nhân dưới 6 tuổi đã tham gia vào nghiên cứu then chốt này, 28 trong số đó được dùng viên nén phân tán deferasirox.

Dường như là từ các nghiên cứu tiền lâm sàng và lâm sàng, viên nén phân tán deferasirox có thể có hoạt tính như deferoxamine khi sử dụng với tỷ lệ liều 2:1 (tức là 1 liều deferasirox viên nén phân tán bằng một nửa liều deferoxamine). Đối với deferasirox dạng viên nén bao phim, có thể xem xét tỷ lệ liều 3:1 (tức là 1 liều deferasirox dạng viên nén bao phim bằng 1/3 liều deferoxamine). Tuy nhiên, khuyến cáo về liều lượng này đã không được đánh giá theo thời gian trong các nghiên cứu lâm sàng.

Ngoài ra, ở bệnh nhân có nồng độ sắt trong gan ≥ 7 mg Fe/g trọng lượng khô bị các bệnh thiếu máu hiếm gặp khác nhau hoặc bệnh hồng cầu liềm, viên nén phân tán deferasirox ở liều 20 và 30 mg/kg đã làm giảm nồng độ sắt trong gan và ferritin huyết thanh tương đương như đạt được ở bệnh nhân bị bệnh beta-thalassaemia.

Trong một nghiên cứu quan sát 5 năm, trong đó 267 trẻ từ 2 đến < 6 tuổi (lúc đưa vào nghiên cứu) bị nhiễm hemosiderin do truyền máu đã được điều trị bằng deferasirox, không có sự khác biệt có ý nghĩa lâm sàng về hồ sơ an toàn và khả năng dung nạp của JADENU ở bệnh nhân trẻ em từ 2 đến <

6 tuổi so với nhóm bệnh nhân người lớn và trẻ lớn tuổi hơn về tổng thể, bao gồm tăng creatinin huyết thanh > 33% và cao hơn giới hạn trên của mức bình thường ở ≥ 2 lần xét nghiệm liên tiếp (3,1%), và tăng alanine aminotransferase (ALT) cao hơn 5 lần giới hạn trên của mức bình thường (4,3%). Các biến cố đơn lẻ tăng ALT và aspartate aminotransferase dã được báo cáo theo thứ tự là 20,0% và 8,3% ở 145 bệnh nhân đã hoàn thành nghiên cứu.

Trong một nghiên cứu đánh giá độ an toàn của viên nén bao phim và viên nén phân tán deferasirox, 173 bệnh nhân người lớn và trẻ em bị bệnh thalassemia hoặc hội chứng loạn sản tủy đã được điều trị trong 24 tuần. Hồ sơ về an toàn tương đương đối với viên nén bao phim và viên nén phân tán đã được quan sát thấy.

Ở những bệnh nhân bị hội chứng thalassaemia không phụ thuộc truyền máu và quá tải sắt, điều trị bằng viên nén phân tán deferasirox đã được đánh giá trong một nghiên cứu 1 năm, ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với giả dược. Nghiên cứu đã so sánh hiệu quả của 2 phác đồ viên nén phân tán deferasirox khác nhau (liều khởi đầu là 5 và 10 mg/kg/ngày, 55 bệnh nhân ở mỗi nhóm) và giả dược phù hợp (56 bệnh nhân). Nghiên cứu đã thu nhận 145 bệnh nhân người lớn và 21 bệnh nhân trẻ em. Thông số hiệu quả chính là sự thay đổi nồng độ sắt trong gan (LIC) so với ban đầu sau 12 tháng điều trị. Một trong những thông số hiệu quả thứ cấp là sự thay đổi nồng độ ferritin huyết thanh từ lúc ban đầu đến quý thứ tư. Ở liều khởi đầu 10 mg/kg/ngày, viên nén phân tán deferasirox đã dẫn đến giảm các chỉ số về sắt toàn phần trong cơ thể. Trung bình, nồng độ sắt trong gan giảm 3,80 mg Fe/g trọng lượng khô ở bệnh nhân điều trị bằng viên nén phân tán deferasirox (liều khởi đầu 10 mg/kg/ngày) và tăng 0,38 mg Fe/g trọng lượng khô ở bệnh nhân được điều trị bằng giả dược ($p < 0,001$). Trung bình, nồng độ ferritin huyết thanh giảm 222,0 µg/l ở bệnh nhân được điều trị bằng viên nén phân tán deferasirox (liều khởi đầu 10 mg/kg/ngày) và tăng 115 µg/l ở bệnh nhân được điều trị bằng giả dược ($p < 0,001$).

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

JADENU dạng viên nén bao phim cho thấy sinh khả dụng cao hơn so với JADENU công thức viên nén phân tán. Sau khi điều chỉnh hàm lượng, công thức dạng viên nén bao phim (hàm lượng 360 mg) tương đương với JADENU viên nén phân tán (hàm lượng 500 mg) về diện tích dưới đường cong nồng độ trong huyết tương theo thời gian (AUC) trung bình ở điều kiện khi đói. Nồng độ đỉnh (C_{max}) tăng 30% (khoảng tin cậy 90%: 20,3% - 40,0%); tuy nhiên theo phân tích nồng độ/đáp ứng lâm sàng, không phát hiện bằng chứng cho thấy có hiệu quả có ý nghĩa lâm sàng của sự gia tăng này.

Hấp thu

Deferasirox (công thức viên nén phân tán) được hấp thu sau khi dùng đường uống với thời gian trung vị đến khi đạt được nồng độ tối đa trong huyết tương (t_{max}) khoảng 1,5-4 giờ. Sinh khả dụng tuyệt đối (AUC) của deferasirox công thức viên nén phân tán khoảng 70% so với một liều tiêm tĩnh mạch. Sinh khả dụng của deferasirox dạng viên nén bao phim cao hơn 36% so với viên nén phân tán.

Nghiên cứu ảnh hưởng của thức ăn đến việc dùng dạng viên nén bao phim trên những người tình nguyện khỏe mạnh ở điều kiện khi đói và khi dùng với bữa ăn ít chất béo (hàm lượng chất béo < 10% calo) hoặc bữa ăn nhiều chất béo (hàm lượng chất béo > 50% calo) cho thấy AUC và C_{max} giảm nhẹ sau bữa ăn ít chất béo (theo thứ tự là 11% và 16%). Sau bữa ăn nhiều chất béo, AUC và C_{max} tăng (theo thứ tự là 18% và 29%). Sự gia tăng C_{max} do sự thay đổi theo dạng bào chế và do ảnh hưởng của một bữa ăn nhiều chất béo có thể có nhiều chất phụ gia và do đó, khuyến cáo nên dùng các viên nén bao phim lúc dạ dày rỗng 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 vào khoảng 14 lít ở người lớn.

Chuyển hóa

Glucuronide hóa là đường chuyển hóa chính đối với deferasirox, sau đó bài tiết qua mật. Sự khử liên hợp các glucuronide ở ruột và tái hấp thu sau đó (chu trình ruột-gan) có thể xảy ra. Trong một nghiên cứu trên người tình nguyện khỏe mạnh, dùng cholestyramine sau một liều đơn deferasirox đã 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 deferasirox được xúc tác bởi CYP450 (oxy hóa) dường như là nhỏ ở người (khoảng 8%). Không có sự ức chế chuyển hóa deferasirox bằng hydroxyurea đã được quan sát *in vitro*.

Thải trừ

Deferasirox và các chất chuyển hóa của nó chủ yếu được bài tiết qua phân (84% liều dùng). Bài tiết deferasirox và các chất chuyển hóa của thuốc qua thận rất ít (8% liều dùng). Thời gian bán thải ($t_{1/2}$) trung bình trong khoảng từ 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 sự bài tiết deferasirox qua mật.

Sự tuyến tính / không tuyến tính

C_{max} và $AUC_{0\text{-}24\ giờ}$ của deferasirox tăng gần tuyến tính với liều dùng ở trạng thái ổn định. Khi 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 (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 dùng 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 dùng 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 trên bệnh nhân suy thận. Dược động học của deferasirox không bị ảnh hưởng bởi nồng độ transaminase gan cao đến 5 lần giới hạn trên của mức bình thường.

Trong một nghiên cứu lâm sàng sử dụng liều đơn viên nén phân tán deferasirox 20 mg/kg, nồng độ trung bình tăng 16% ở các đối tượng suy gan nhẹ (Child Pugh loại A) và 76% ở các đối tượng suy gan trung bình (Child Pugh loại B) so với các đối tượng có chức năng gan bình thường. C_{max} trung bình của deferasirox ở các đối tượng suy gan nhẹ hoặc trung bình tăng 22%. Nồng độ tăng gấp 2,8 lần ở 1 đối tượng suy gan nặng (Child Pugh loại C) (xem phần LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG và CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

THÔNG TIN PHI LÂM SÀNG

Các dữ liệu an toàn tiền lâm sàng không phát hiện nguy cơ đặc biệt nào đối với người dựa trên các

nghiên cứu thường quy về dược lý an toàn, độc tính liều lặp lại, độc tính gen hoặc khả năng gây ung thư. Phát hiện chính là độc tính đối với thận và đục thủy tinh thể (cườm khô). Các phát hiện tương tự đã quan sát thấy ở động vật mới sinh và động vật chưa trưởng thành. Độc tính đối với thận chủ yếu được cho là do sự cạn kiệt sắt ở động vật không bị quá tải sắt từ trước.

Các thử nghiệm về độc tính gen *in vitro* âm tính (xét nghiệm Ames, xét nghiệm về sai lạc nhiễm sắc thể) trong khi deferasirox gây ra sự hình thành vi nhân *in vivo* trong tủy xương, mà không phải là gan, ở chuột cống không được nạp sắt ở liều chết. Không quan sát thấy những tác dụng như vậy ở chuột cống được nạp sắt trước đó. Deferasirox không gây ung thư khi dùng cho chuột cống trong một nghiên cứu 2 năm và cho chuột nhắt dị hợp tử chuyển gen p53+/- trong một nghiên cứu 6 tháng.

Khả năng gây độc đối với sự sinh sản đã được đánh giá trên chuột cống và thỏ. Deferasirox không gây quái thai nhưng làm tăng tần suất những thay đổi về bộ xương và chuột con sinh ra chết khi dùng liều cao gây nhiễm độc nặng cho chuột mẹ không bị quá tải sắt. Deferasirox không gây các tác dụng khác trên khả năng sinh sản hoặc sự sinh sản.

HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Không bảo quản trên 30°C. Tránh ẩm. Giữ thuốc trong bao bì gốc.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Jadenu 90mg: Hộp 3 vỉ x 10 viên nén bao phim; Hộp 9 vỉ x 10 viên nén bao phim.

Jadenu 180mg: Hộp 3 vỉ x 10 viên nén bao phim; Hộp 9 vỉ x 10 viên nén bao phim.

Jadenu 360mg: Hộp 3 vỉ x 10 viên nén bao phim; Hộp 9 vỉ x 10 viên nén bao phim.

TIÊU CHUẨN THÀNH PHẨM

TCCS.

CƠ SỞ SẢN XUẤT

Cơ sở sản xuất:

Novartis Pharma Stein AG, Schaffhauserstrasse, 4332 Stein, Thụy Sĩ.

Cơ sở đóng gói:

Novartis Pharma Produktions GmbH, Öflinger Strasse 44, 79664 Wehr, Đức.

PHIÊN BẢN

PI_Jadenu_EU SmPC 10 Nov 2017.

BỘ Y TẾ CỤC QUẢN LÝ DƯỢC

TUQ.CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG
Phạm Thị Vân Hạnh