

192/83bs1

BỘ Y TẾ  
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC  
ĐÃ PHÊ DUYỆT  
Lần đầu: 04/10/2012



Rx-Thuốc bán theo đơn.  
**Exjade® 500** Mỗi viên phân tán chứa 500mg deferasirox  
Hiệu: 4 vi x 7 viên. SDK: XX-XXXX-XX  
Chỉ định, cách dùng, chống chỉ định: xin đọc tờ hướng dẫn sử dụng  
Số lô SX, NSX, HD: Xem "LOT", "MFD", "EXP" trên bao bì  
Ngày hết hạn là ngày 01 của tháng hết hạn in trên bao bì. Xuất xứ: Thụy Sĩ. Không bảo quản trên 30°C  
Giữ thuốc trong bao bì gốc để tránh ẩm  
Đề ka tắm tay khô em. Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.  
Sản xuất bởi: Novartis Pharma Stein AG, Schaffhauserstrasse, CH-4332 Stein, Switzerland  
DNNK: Vimedimex Bình Dương  
Số 1B/LP-2/VSIF II, Đường số 3, KCN Việt Nam-Singapore 2, Thủ Dầu Một, tỉnh Bình Dương.  
Các thông tin khác xin xem trong tờ hướng dẫn sử dụng kèm theo



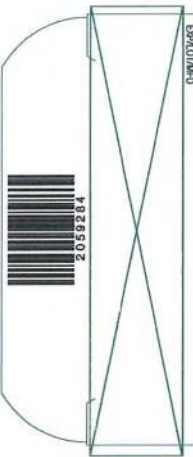
**NOVARTIS**  
**Via oral. Lire la notice avant l'utilisation.**  
**Tenir hors de la portée et de la vue des enfants. A utiliser sous surveillance médicale.**  
**A conserver à une température ne dépassant pas +30 °C. A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.**  
Médicament soumis à prescription médicale. Prendre ce médicament à jeun  
Disperser les comprimés dans de l'eau avant de les avaler. Ne pas avaler en entier ni mâcher.  
For oral use. Read the package leaflet before use.  
Keep out of the reach and sight of children. Use only as directed by a doctor.  
Do not store above 30 °C. Store in the original package in order to protect from moisture.  
Medicinal product subject to medical prescription. Take this medicine on an empty stomach.  
Disperse tablets in water before swallowing. Do not swallow whole or chew.  
Via oral. Leer el prospecto antes de usar.  
Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños. Utilizar únicamente como le indique un médico.  
No conservar a temperatura superior a 30 °C. Conservar en el envase original para preservarlo de la humedad.  
Medicamento sujeto a prescripción médica. Tome este medicamento con el estómago vacío.  
Disgregue los comprimidos en agua antes de su ingestión. No ingerir ni mastique los comprimidos enteros.  
1 comprimé / tablet / comprimido = 500 mg deferasirox  
contient / contains / contiene: lactose, lactose, lactosa

Novartis Pharma AG, Basle/Baselko, Switzerland/Suiza

**LOUIS-GEORGES LASSONNERY**  
Chief Representative  
Novartis Pharma Services AG in HCMC  
The Representative Office of



Nhãn phụ  
(được dán sau khi nhập khẩu)



NOVARTIS <b>Exjade®</b> 500 mg Deferasirox	NOVARTIS <b>Exjade®</b> 500 mg Deferasirox	NOVARTIS <b>Exjade®</b> 500 mg Deferasirox	NOVARTIS <b>Exjade®</b> 500 mg Deferasirox
NOVARTIS <b>Exjade®</b> 500 mg Deferasirox		NOVARTIS <b>Exjade®</b> 500 mg Deferasirox	
NOVARTIS Pharma Stein AG, Switzerland MFDILOTEXP TAI THANH PHO HO CHI MINH			

NOVARTIS <b>Exjade®</b> 500 mg Deferasirox	NOVARTIS <b>Exjade®</b> 500 mg Deferasirox	NOVARTIS <b>Exjade®</b> 500 mg Deferasirox	NOVARTIS <b>Exjade®</b> 500 mg Deferasirox
NOVARTIS <b>Exjade®</b> 500 mg Deferasirox		NOVARTIS <b>Exjade®</b> 500 mg Deferasirox	
NOVARTIS Pharma Stein AG, Switzerland MFDILOTEXP TAI THANH PHO HO CHI MINH			

NOVARTIS <b>Exjade®</b> 500 mg Deferasirox	NOVARTIS <b>Exjade®</b> 500 mg Deferasirox	NOVARTIS <b>Exjade®</b> 500 mg Deferasirox	NOVARTIS <b>Exjade®</b> 500 mg Deferasirox
NOVARTIS <b>Exjade®</b> 500 mg Deferasirox		NOVARTIS <b>Exjade®</b> 500 mg Deferasirox	
NOVARTIS Pharma Stein AG, Switzerland MFDILOTEXP TAI THANH PHO HO CHI MINH			

NOVARTIS <b>Exjade®</b> 500 mg Deferasirox	NOVARTIS <b>Exjade®</b> 500 mg Deferasirox	NOVARTIS <b>Exjade®</b> 500 mg Deferasirox	NOVARTIS <b>Exjade®</b> 500 mg Deferasirox
NOVARTIS <b>Exjade®</b> 500 mg Deferasirox		NOVARTIS <b>Exjade®</b> 500 mg Deferasirox	
NOVARTIS Pharma Stein AG, Switzerland MFDILOTEXP TAI THANH PHO HO CHI MINH			

**GEORGES LASSONNERY**  
 Chief Representative  
 The Representative Office of  
 Novartis Pharma Services AG in HCMC



## Exjade®

Thuốc làm chelat hóa sắt

### THÀNH PHẦN VÀ DẠNG BÀO CHẾ

Mỗi viên nén phân tán chứa 125 mg / 250 mg / 500 mg deferasirox là hoạt chất.

**Tá dược:** Lactose monohydrate; Crospovidone; Microcrystalline cellulose; Povidone (K30); Sodium lauryl sulphate; Silicon dioxide; Magnesium stearate

### CHỈ ĐỊNH

Exjade được chỉ định để điều trị quá thừa sắt mãn tính do truyền máu (chứng nhiễm haemosiderin do truyền máu) ở bệnh nhân người lớn và trẻ em (từ 2 tuổi trở lên).

### LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Khuyến cáo khởi đầu điều trị bằng Exjade sau khi truyền khoảng 20 đơn vị hồng cầu khối (khoảng 100 mL/kg) hoặc khi có dấu hiệu qua theo dõi trên lâm sàng là quá sắt mãn tính (ví dụ ferritin huyết thanh >1.000 microgram/L). Liều dùng (tính bằng mg/kg) phải được tính và làm tròn thành trọn viên có hàm lượng gần nhất.

Mục tiêu của liệu pháp chelat hóa sắt là để loại bỏ lượng sắt đã được đưa vào cơ thể qua truyền máu, và khi cần, để làm giảm gánh nặng sắt hiện có. Việc quyết định loại bỏ lượng sắt tích lũy phải tùy thuộc vào từng cá thể dựa trên lợi ích lâm sàng được mong đợi và nguy cơ của liệu pháp chelat.

#### Liều khởi đầu

Liều Exjade khởi đầu hàng ngày được khuyến cáo là 20 mg/kg thể trọng.

Có thể xem xét dùng liều khởi đầu hàng ngày là 30 mg/kg cho những bệnh nhân dùng trên 14 mL/kg/tháng hồng cầu khối (khoảng > 4 đơn vị/tháng cho một người lớn) và đối với những người mà mục tiêu là làm giảm sự quá thừa sắt.

Có thể xem xét dùng liều khởi đầu hàng ngày là 10 mg/kg cho những bệnh nhân dùng dưới 7 mL/kg/tháng hồng cầu khối (khoảng < 2 đơn vị/tháng cho một người lớn) và đối với những người mà mục tiêu là duy trì nồng độ sắt trong cơ thể.

Đối với những bệnh nhân đáp ứng tốt khi điều trị bằng deferoxamine, có thể xem xét dùng liều Exjade khởi đầu bằng một nửa liều deferoxamine (ví dụ một bệnh nhân đang dùng 40 mg/kg/ngày deferoxamine, 5 ngày mỗi tuần (hoặc tương đương) có thể chuyển sang liều Exjade khởi đầu là 20 mg/kg/ngày).

#### Liều duy trì

Khuyến cáo theo dõi nồng độ ferritin trong huyết thanh mỗi tháng và nếu cần thì điều chỉnh liều Exjade mỗi 3-6 tháng dựa trên các biến chuyển của ferritin huyết thanh. Có thể điều chỉnh liều từng bước 5-10 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 về sắt). Với bệnh nhân dùng liều 30 mg/kg mà không đủ kiểm soát tình trạng bệnh (ví dụ nồng độ ferritin trong huyết thanh vẫn lớn hơn 2.500 microgam/L và không thấy có chiều

hướng giảm nồng độ theo thời gian thì liều dùng đến 40mg/kg có thể được xem xét. Không khuyến cáo dùng các liều trên 40 mg/kg vì chưa có nhiều kinh nghiệm với các liều trên mức này.

Ở bệnh nhân có nồng độ ferritin huyết thanh đạt tới mục tiêu điều trị (thường khoảng từ 500 đến 1.000 microgam/L, sự giảm liều từng bước từ 5 đến 10mg/kg cần được xem xét để duy trì nồng độ ferritin huyết thanh trong khoảng mục tiêu. Nếu ferritin huyết thanh hạ ổn định dưới 500 microgam/L, cần xem xét ngừng điều trị. Cũng như các thuốc chelat hóa sắt khác, nguy cơ độc tính của Exjade có thể tăng lên khi dùng liều cao một cách không phù hợp cho bệnh nhân có mức gánh nặng về sắt thấp hoặc có nồng độ ferritin huyết thanh tăng không đáng kể (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT KHI SỬ DỤNG).

### **Cách dùng**

Exjade phải dùng một lần/ngày khi đói ít nhất 30 phút trước khi ăn, tốt nhất là dùng vào cùng một thời điểm mỗi ngày. Viên nên được phân tán bằng cách khuấy trong một ly nước hoặc nước táo hay nước cam (100-200 mL) cho đến khi đạt được hỗn dịch mịn. Sau khi uống hỗn dịch, bất kỳ lượng cặn nào cũng đều phải được pha lại thành hỗn dịch với một ít nước hoặc nước trái cây và uống. Không được nhai viên thuốc hoặc nuốt nguyên cả viên. Không khuyến cáo phân tán trong nước có chứa carbonate (nước soda) hoặc sữa bởi sự tạo bọt và phân tán chậm. Xem phần TƯƠNG KÝ.

### **Bệnh nhân cao tuổi**

Liều khuyến cáo cho bệnh nhân cao tuổi tương tự như đã mô tả trên. Trong các thử nghiệm lâm sàng, bệnh nhân cao tuổi có tần suất phản ứng bất lợi cao hơn người lớn trẻ tuổi và họ cần được theo dõi sát về các phản ứng bất lợi vốn có thể cần phải điều chỉnh liều.

### **Bệnh nhi**

Liều khuyến cáo cho bệnh nhi tương tự như đối với bệnh nhân người lớn. Phải tính đến sự thay đổi về cân nặng của bệnh nhi theo thời gian khi tính liều dùng.

### **Bệnh nhân bị suy thận**

Cần thận trọng khi dùng Exjade để điều trị cho bệnh nhân có nồng độ creatinine huyết thanh cao hơn giới hạn trên của mức bình thường theo lứa tuổi. Đặc biệt cần thận trọng với bệnh nhân có độ thanh thải creatinine trong khoảng 40 đến dưới 60 mL/phút, nhất là trong các trường hợp có kèm theo các yếu tố nguy cơ có khả năng làm suy giảm chức năng thận như các thuốc dùng đồng thời, sự mất nước, hoặc các nhiễm khuẩn nặng. Liều khởi đầu khuyến cáo cho bệnh nhân bị suy thận tương tự như liều đã mô tả trên. Cần theo dõi nồng độ creatinine huyết thanh hàng tháng ở tất cả bệnh nhân và nếu cần có thể giảm liều hàng ngày còn 10 mg/kg (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT KHI SỬ DỤNG).

### **Bệnh nhân bị suy gan**

Exjade đã được nghiên cứu trong một thử nghiệm lâm sàng trên bệnh nhân suy giảm chức năng gan. Với bệnh nhân có suy gan ở mức độ trung bình (Child-Pugh B), liều khởi đầu cần nên được giảm khoảng 50%. Không khuyến cáo dùng Exjade cho bệnh nhân suy gan nặng (Child – Pugh C) (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT KHI SỬ DỤNG). Hầu hết các bệnh nhân cần được theo dõi chức năng gan trước khi bắt đầu điều trị, mỗi 2 tuần trong tháng đầu tiên và mỗi tháng sau đó (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT KHI SỬ DỤNG).

### CHỐNG CHỈ ĐỊNH

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

Những bệnh nhân hội chứng loạn sản tủy (MDS) nguy cơ cao và những bệnh nhân bị các bệnh ác tính về huyết học và ngoài huyết học sẽ không có lợi khi dùng liệu pháp tạo chelat do sự tiến triển nhanh của bệnh.

Bệnh nhân có độ thanh thải creatine < 40mL/phút hoặc nồng độ creatine huyết thanh > 2 lần mức giới hạn trên của mức bình thường phù hợp theo tuổi.

### CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT KHI SỬ DỤNG

**Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ.**

**Thuốc này chỉ dùng theo sự kê đơn của bác sĩ.**

Quyết định thải trừ sắt tích tụ cần được cân nhắc cho từng cá thể bệnh nhân dựa trên lợi ích và nguy cơ lâm sàng của liệu pháp chelat hóa theo dự đoán (xem phần LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG).

Cần thận trọng với bệnh nhân cao tuổi do có tần suất cao hơn về các phản ứng bất lợi.

### Về thận

Đã ghi nhận creatinine huyết thanh tăng không liên tục ở những bệnh nhân được điều trị bằng Exjade, thường thì trong khoảng bình thường. Các trường hợp suy thận cấp đã được báo cáo khi sử dụng Exjade trong giai đoạn hậu tiếp thị (xem phần PHẢN ỨNG BẤT LỢI CỦA THUỐC). Hiếm trường hợp suy thận cấp cần thẩm tách máu.

Khuyến cáo đánh giá creatinine huyết thanh và/hoặc độ thanh thải creatinine 2 lần trước khi bắt đầu điều trị và sau đó theo dõi hàng tháng.

Bệnh nhân có sẵn bệnh thận, hoặc bệnh nhân đang dùng những thuốc có khả năng làm suy giảm chức năng thận có thể có nguy cơ bị biến chứng nhiều hơn. Ở những bệnh nhân này việc kiểm tra creatinin huyết thanh và/hoặc độ thanh thải creatinine được khuyến cáo thực hiện mỗi tuần trong tháng đầu tiên sau khi bắt đầu trị liệu hoặc sau khi thay đổi trị liệu, và mỗi tháng sau đó. Cần thận trọng ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinine từ 40 đến dưới 60 mL/phút, đặc biệt trong trường hợp có kèm theo các yếu tố nguy cơ có khả năng làm suy giảm chức năng thận như các thuốc dùng đồng thời, sự mất nước, hoặc các nhiễm khuẩn nặng.

Bệnh lý ống thận đã được báo cáo trên bệnh nhân điều trị bằng Exjade. Phần lớn bệnh nhân này là trẻ em và trẻ vị thành niên có bệnh Beta- thalassemia và nồng độ ferritin huyết thanh < 1.500 microgam/L.

Xét nghiệm protein niệu phải được tiến hành hàng tháng.

Cần chú ý bởi phụ nước đầy đủ cho những bệnh nhân đang bị tiêu chảy hoặc nôn.

Đối với bệnh nhân người lớn, liều Exjade hàng ngày có thể giảm còn 10 mg/kg nếu có tăng không tiến triển nồng độ creatinine huyết thanh hơn 33% trên nồng độ trung bình từ các xét nghiệm trước khi điều trị trong 2 lần kiểm tra liên tiếp và không thể quy cho nguyên nhân nào khác (xem phần **LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG**). Đối với bệnh nhi, có thể giảm liều còn 10 mg/kg nếu nồng độ creatinine huyết thanh tăng cao hơn giới hạn trên của mức bình thường theo tuổi ở 2 lần kiểm tra liên tiếp.

Nếu creatinine huyết thanh tăng tiến triển vượt hơn giới hạn trên của mức bình thường thì phải ngừng Exjade. Có thể khởi đầu điều trị Exjade trở lại tùy theo tình trạng lâm sàng của bệnh nhân.

### Về gan

Exjade không được khuyến cáo cho bệnh nhân bị suy gan nặng (Child-Pugh C) (xem phần **LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG** và **DƯỢC LÂM SÀNG**). Trị liệu Exjade chỉ được bắt đầu với bệnh nhân có mức men transaminase gan lúc ban đầu đến 5 lần giới hạn trên của mức bình thường. Dược động học của Deferasirox không bị ảnh hưởng bởi những nồng độ transaminase như vậy. Deferasirox chủ yếu thải trừ bằng phản ứng glucuronic hóa và một lượng nhỏ (khoảng 8% ) chuyển hóa bởi sự oxi hóa qua cytochrome P450 (xem phần **DƯỢC LÂM SÀNG**)

Mặc dù ít gặp (0,3%), tăng các men transaminase hơn 10 lần mức trên của giới hạn bình thường, gợi ý tình trạng viêm gan, đã được quan sát thấy trong các thử nghiệm lâm sàng. Có những báo cáo hậu mãi về suy gan ở những bệnh nhân được điều trị bằng Exjade. Hầu hết những báo cáo về suy gan đều liên quan đến những bệnh nhân bị mắc phối hợp nhiều bệnh nặng bao gồm cả xơ gan và suy đa cơ quan; tử vong đã được báo cáo ở một vài trong số những bệnh nhân này (xem phần **PHẢN ỨNG BẤT LỢI CỦA THUỐC**). Nồng độ transaminase huyết thanh, bilirubin, phosphatase kiềm cần được theo dõi trước khi bắt đầu điều trị, mỗi 2 tuần trong tháng đầu tiên và mỗi tháng sau đó. Phải ngừng dùng Exjade nếu nồng độ transaminase trong huyết thanh tăng liên tục và tiến triển mà không thể quy cho nguyên nhân nào khác. Một khi đã xác định rõ nguyên nhân của các bất thường về xét nghiệm chức năng gan hoặc sau khi xét nghiệm chức năng gan đã trở về bình thường, có thể cân nhắc bắt đầu điều trị Exjade trở lại một cách thận trọng với một liều thấp hơn, sau đó tăng liều dần dần.

### Về tiêu hóa

Kích ứng đường tiêu hóa có thể xảy ra trong quá trình điều trị với EXJADE. 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 EXJADE. Rất hiếm trường hợp tử vong do xuất huyết đường tiêu hóa được báo cáo, đặc biệt ở người lớn tuổi bị bệnh máu ác tính giai đoạn nặng và/hoặc bị giảm tiểu cầu. Nhiều ổ loét đã được quan sát thấy ở một số bệnh nhân (xem phần **PHẢN ỨNG BẤT LỢI CỦA THUỐC**). Bác sĩ và bệnh nhân phải cảnh giác với các dấu hiệu và triệu chứng của loét và xuất huyết tiêu hóa trong khi điều trị bằng EXJADE và phải bắt đầu ngay lập tức việc kiểm tra và điều trị thêm nếu nghi ngờ có một biến cố bất lợi nghiêm trọng của đường tiêu hóa.

Thận trọng với những bệnh nhân đang dùng EXJADE kết hợp với những thuốc được biết là có khả năng gây loét như các thuốc kháng viêm không steroid (NSAID), corticosteroid hoặc bisphosphonate đường uống, và các bệnh nhân đang dùng thuốc chống đông (xem phần **TƯƠNG TÁC**) và các bệnh nhân có số lượng tiểu cầu dưới  $50 \times 10^9/L$ .

### Các rối loạn về da

Có thể có nổi ban ở da trong khi điều trị bằng Exjade. Đối với ban mức độ nhẹ đến trung bình, có thể tiếp tục dùng Exjade mà không cần điều chỉnh liều, vì ban thường tự mất đi. Đối với ban nặng hơn, có thể cần phải ngừng điều trị, có thể dùng Exjade trở lại sau khi đã hết ban, với một liều thấp hơn, sau đó tăng liều dần dần. Trong trường hợp nghiêm trọng có thể tiến hành điều trị trở lại phối hợp với một thuốc steroid đường uống dùng trong thời gian ngắn. Hiếm trường hợp báo cáo về hồng ban đa dạng trong thời gian trị liệu Exjade.

### Các phản ứng quá mẫn

Các trường hợp hiếm gặp bị các phản ứng quá mẫn nghiêm trọng (như phản ứng phản vệ, phù mạch) đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng Exjade với khởi phát phản ứng xảy ra ngay trong tháng đầu điều trị ở phần lớn các trường hợp (xem phần PHẢN ỨNG BẤT LỢI CỦA THUỐC). Nếu các phản ứng xảy ra nặng, phải ngừng dùng Exjade và phải tiến hành can thiệp y khoa thích hợp.

### Thị giác và thính giác

Rối loạn thính giác (nghe giảm) và rối loạn ở mắt (đục thủy tinh thể) đã được ghi nhận trong khi điều trị bằng Exjade (xem phần PHẢN ỨNG BẤT LỢI CỦA THUỐC). Khuyến cáo xét nghiệm về thính giác và về mắt (bao gồm soi đáy mắt) trước khi khởi đầu điều trị bằng Exjade và ở những khoảng cách đều đặn sau đó (mỗi 12 tháng). Nếu thấy có rối loạn, có thể cân nhắc giảm liều hoặc ngừng dùng thuốc.

### Các rối loạn về máu

Có những báo cáo hậu mãi (cả tự phát và từ những thử nghiệm lâm sàng) về giảm tế bào máu ở bệnh nhân điều trị với Exjade. Hầu hết cá bệnh nhân này đều có những rối loạn về máu từ trước thường liên quan đến suy tủy xương (xem phần PHẢN ỨNG BẤT LỢI CỦA THUỐC). Mỗi liên hệ giữa những triệu chứng này với việc dùng thuốc Exjade là không chắc chắn. Để đảm bảo việc quản lý lâm sàng chuẩn đối với những rối loạn về máu này, phải kiểm tra công thức máu thường xuyên. Ngừng điều trị với Exjade phải được xem xét ở những bệnh nhân bị giảm tế bào máu không giải thích được. Điều trị lại với Exjade có thể được xem xét một khi nguyên nhân làm giảm tế bào máu đã được sáng tỏ.

### Các lưu ý khác

Khuyến cáo xét nghiệm ferritin huyết thanh mỗi tháng để đánh giá đáp ứng của bệnh nhân với điều trị (xem phần LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG). Với bệnh nhân có nồng độ ferritin huyết thanh đạt đến mục tiêu điều trị (thường trong khoảng từ 500 đến 1.000 microgam/L). Việc giảm liều từ từ từng bước 5 đến 10 mg/kg cần được xem xét để duy trì nồng độ ferritin huyết thanh trong khoảng mục tiêu. Nếu ferritin huyết thanh hạ ổn định dưới 500 microgam/L, cần xem xét ngừng điều trị. Cũng như với điều trị chelat hóa sắt khác, nguy cơ nhiễm độc Exjade có thể tăng lên khi dùng liều cao không thích hợp cho những bệnh nhân bị gánh nặng về sắt không nhiều hoặc mức ferritin huyết thanh chỉ tăng nhẹ.

Exjade không liên quan với chậm tăng trưởng ở trẻ em được theo dõi đến 5 năm trong các thử nghiệm lâm sàng. Tuy nhiên như là biện pháp thận trọng chung, có thể theo dõi thể trọng và sự tăng trưởng chiều cao của bệnh nhi ở các khoảng cách đều đặn (mỗi 12 tháng).

Không được phối hợp Exjade với liệu pháp dùng chất chelat hóa sắt khác vì tính an toàn của sự phối hợp này chưa được xác định.

Viên nén có chứa lactose (1,1 mg lactose đối với mỗi mg deferasirox). Thuốc này không khuyến cáo dùng cho bệnh nhân bị các rối loạn di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase trầm trọng hoặc kém hấp thu glucose-galactose.

#### **Đối với người điều khiển phương tiện và vận hành máy**

Chưa có nghiên cứu nào về ảnh hưởng của Exjade đến khả năng lái xe và vận hành máy móc được thực hiện. Bệnh nhân có thể có tác dụng bất lợi không thường gặp như chóng mặt, hoa mắt cần thận trọng khi lái xe hay vận hành máy.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

#### **Thuốc làm giảm tiếp xúc toàn thân Exjade**

Trong một nghiên cứu trên người tình nguyện khỏe mạnh, việc dùng đồng thời (đơn liều 30mg/kg) với rifampicin là một chất cảm ứng mạnh UDP-glucuronosyltransferase (UGT) (liều lặp lại 600 mg/ngày) dẫn đến sự giảm mức tiếp xúc deferasirox xuống 44%. Do đó, việc sử dụng đồng thời Exjade với các thuốc gây cảm ứng mạnh với UGT (rifampicin, phenytoin, phenobarbital, ...) có thể làm giảm hiệu quả của Exjade. Nếu dùng đồng thời Exjade và chất cảm ứng mạnh UGT, việc tăng liều Exjade cần được xem xét trên cơ sở đáp ứng điều trị lâm sàng.

#### **Tương tác với thức ăn**

Sinh khả dụng của deferasirox tăng đến một khoảng thay đổi khi được dùng cùng với thức ăn. Vì vậy phải dùng Exjade khi đói ít nhất 30 phút trước khi ăn, tốt nhất là vào cùng một thời điểm mỗi ngày (xem phần **LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG**).

#### **Tương tác với Midazolam và các chất chuyển hóa bởi CYP3A4**

Trong một nghiên cứu trên người tình nguyện khỏe mạnh, việc dùng đồng thời EXJADE và midazolam (là một chất nền CYP3A4) làm giảm mức tiếp xúc midazolam xuống 17%. Trong thực tế lâm sàng, tác dụng này thấy rõ ràng hơn. Do tình trạng giảm tác dụng có thể xảy ra, phải thận trọng khi dùng deferasirox cùng với các thuốc được chuyển hóa qua CYP3A4 (ví dụ như ciclosporin, simvastatin, các thuốc tránh thai nhóm nội tiết tố).

#### **Tương tác với Repaglinide và các tác nhân chuyển hóa qua CYP2C8**

Theo một nghiên cứu trên người tình nguyện khỏe mạnh, việc sử dụng đồng thời Exjade (liều nhắc lại 30mg/kg/ngày) và Repaglinide – cơ chất CYP2C8 (đơn liều 0,5mg) dẫn đến sự tăng diện tích dưới đường cong AUC và  $C_{max}$  của repaglinide lên 131% (90% CI: 103% to 164%) và 62% (90% CI: 42% to 84%) theo thứ tự. Khi dùng đồng thời Exjade và repaglinide, cần theo dõi cẩn thận nồng độ glucose. Không thể loại trừ tương tác giữa Exjade và các cơ chất CYP2C8 khác như paclitaxel.

#### **Tương tác với theophylline và các tác nhân chuyển hóa bởi CYP1A2**

Theo một nghiên cứu trên người tình nguyện khỏe mạnh, việc sử dụng đồng thời Exjade (liều lặp lại 30mg/kg/ngày) và Theophylline – cơ chất của CYP1A2 (liều đơn 120mg) dẫn đến sự tăng diện tích dưới đường cong AUC của theophylline lên 84% (90% CI: 73% to 95%). Nồng độ thuốc tối đa  $C_{max}$  khi dùng một liều đơn không bị ảnh hưởng nhưng khi dùng với liều lặp đi lặp lại, nồng độ tối đa  $C_{max}$  của theophylline tăng lên. Khi dùng đồng thời Exjade và theophylline, cần thực hiện theo dõi nồng độ theophylline và có thể xem xét giảm liều theophylline nếu cần thiết. Sự tương tác giữa Exjade và các cơ chất khác của CYP1A2 có thể xảy ra.

#### **Các thông tin khác**



Chưa thấy tương tác nào giữa Exjade và digoxin ở người tình nguyện khoẻ mạnh.

Chưa có nghiên cứu chính thức về việc dùng đồng thời Exjade và vitamin C. Liều vitamin C đến 200 mg/ngày không kèm theo các hậu quả bất lợi.

#### **KHÔNG KHUYẾN CÁO DÙNG ĐỒNG THỜI VỚI CÁC THUỐC ĐÃ ĐƯỢC DỰ ĐOÁN CÓ SỰ TƯƠNG TÁC**

Chưa có nghiên cứu chính thức về việc dùng đồng thời Exjade và các chế phẩm kháng acid chứa nhôm. Không được dùng viên nén Exjade với các chế phẩm kháng acid chứa nhôm mặc dù deferasirox có ái lực đối với nhôm thấp hơn so với sắt.

Dùng đồng thời Exjade với các thuốc được biết có khả năng gây loét như các thuốc chống viêm không steroid NSAID, corticosteroid, hoặc bisphosphonat đường uống, và dùng Exjade cho bệnh nhân đang điều trị thuốc chống đông có thể làm tăng nguy cơ gây kích thích đường tiêu hóa (xem phần **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT KHI SỬ DỤNG**)

#### **PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ**

##### **Có thai**

Chưa có dữ liệu lâm sàng về việc dùng deferasirox khi mang thai. Các nghiên cứu ở động vật đã cho thấy một số độc tính về sinh sản ở liều độc cho vật mẹ (xem phần **CÁC DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG**). Chưa rõ khả năng về nguy cơ đối với người.

Để thận trọng, khuyến cáo không dùng Exjade trong thai kỳ trừ khi thật sự cần thiết.

##### **Cho con bú**

Trong các nghiên cứu ở động vật, đã ghi nhận deferasirox được bài tiết nhanh và mạnh vào sữa của vật mẹ. Chưa thấy tác dụng trên con. Chưa rõ deferasirox có được bài tiết vào sữa người hay không. Không khuyến cáo cho con bú trong khi đang dùng Exjade.

#### **LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC**

Chưa có nghiên cứu được thực hiện về tác dụng của Exjade trên khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc. Những bệnh nhân tình nguyện gặp tác dụng phụ chóng mặt cần thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy móc (xem phần **PHẢN ỨNG BẤT LỢI CỦA THUỐC**).

#### **PHẢN ỨNG BẤT LỢI CỦA THUỐC**

Những phản ứng bất lợi thường gặp nhất đã được ghi nhận trong khi điều trị kéo dài với Exjade ở bệnh nhân người lớn và trẻ em bao gồm các rối loạn tiêu hóa trong khoảng 26% bệnh nhân (chủ yếu là buồn nôn, nôn, tiêu chảy hoặc đau bụng) và nổi ban da khoảng 7% bệnh nhân. Những phản ứng này phụ thuộc liều dùng, hầu hết là nhẹ đến trung bình, nói chung chỉ thoáng qua và hầu hết mất đi ngay cả khi tiếp tục điều trị. Tăng creatinine huyết thanh nhẹ, không tiến triển, hầu hết là trong mức bình thường, xảy ra trong khoảng 34% bệnh nhân. Tình trạng tăng creatinin này phụ thuộc liều dùng, thường tự thoái lui và đôi khi có thể giảm đi bằng cách giảm liều (xem phần **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT KHI SỬ DỤNG**).

Đã có báo cáo về các trường hợp tăng transaminase gan trong khoảng 2% bệnh nhân. Những trường hợp này không phụ thuộc liều và phần lớn số bệnh nhân này đã có nồng độ men tăng trước khi dùng Exjade. Tăng transaminase cao hơn gấp 10

lần giới hạn trên của mức bình thường- gợi ý viêm gan- là trường hợp ít gặp (0,3%). Có những báo cáo hậu mãi về suy gan ở những bệnh nhân được điều trị bằng Exjade. Hầu hết những báo cáo về suy gan liên quan đến những bệnh nhân mắc đồng thời nhiều bệnh nặng bao gồm cả xơ gan và suy đa cơ quan; tử vong đã được báo cáo ở một vài trong số những bệnh nhân này.

Cũng như điều trị bằng chất chelat hóa sắt khác, mất thính lực đối với tần số cao và đục thủy tinh thể (đục thủy tinh thể sớm) thỉnh thoảng đã quan sát thấy ở bệnh nhân được điều trị bằng Exjade (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT KHI SỬ DỤNG).

Các phản ứng bất lợi của thuốc, được liệt kê trong Bảng 1, được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng theo sau điều trị bằng Exjade. Các phản ứng bất lợi được xếp dưới đây sử dụng quy ước sau: rất hay gặp ( $\geq 1/10$ ); hay gặp ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); ít gặp ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ); hiếm gặp ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ); rất hiếm gặp ( $< 1/10.000$ ). Trong mỗi nhóm xếp theo tần suất, các phản ứng bất lợi được trình bày theo thứ tự nghiêm trọng giảm dần.

**Bảng 1** Các phản ứng bất lợi của thuốc được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng

<b>Rối loạn tâm thần</b>	
Ít gặp:	Lo âu, rối loạn giấc ngủ
<b>Rối loạn hệ thần kinh</b>	
Hay gặp:	Nhức đầu
Ít gặp:	Chóng mặt
<b>Rối loạn về mắt</b>	
Ít gặp:	Đục thủy tinh thể giai đoạn đầu, bệnh hoàng điểm
Hiếm gặp:	Viêm dây thần kinh thị giác
<b>Rối loạn tai và mê đạo</b>	
Ít gặp:	Mất thính lực
<b>Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất</b>	
Ít gặp:	Đau họng và thanh quản
<b>Rối loạn tiêu hóa</b>	
Hay 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
<b>Rối loạn gan mật</b>	
Hay gặp:	Tăng transaminase
Ít gặp:	Viêm gan, sỏi mật
<b>Rối loạn da và mô dưới da</b>	
Hay gặp:	Ban, ngứa
Ít gặp:	Rối loạn sắc tố
Hiếm gặp:	Hồng ban đa dạng
<b>Rối loạn thận và tiết niệu</b>	
Rất hay gặp:	Tăng creatinine máu
Hay gặp:	Protein niệu

Ít gặp:	Bệnh lý ống thận (hội chứng Fanconi)
<b>Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ dùng thuốc</b>	
Ít gặp:	Sốt, phù, mệt mỏi

**Danh sách các phản ứng bất lợi của thuốc từ những báo cáo tự phát hậu mãi**

Các phản ứng bất lợi được báo cáo tự phát được trình bày trong Bảng 2, là những báo cáo tự nguyện và thường không thể xác lập tần suất hoặc mối quan hệ nhân quả với việc dùng thuốc.

**Bảng 2 Các phản ứng bất lợi của thuốc nhận được từ những báo cáo tự phát**

**Rối loạn thận và tiết niệu**

Suy thận cấp (chủ yếu là creatinin huyết thanh tăng  $\geq 2$  lần giới hạn trên của mức bình thường và thường hồi phục sau khi ngừng điều trị), bệnh lý ống thận-mô kẽ.

**Rối loạn gan mật**

Suy gan

**Rối loạn da và mô dưới da**

Viêm mao mạch quá mẫn (leukocytoclastic vasculitis), mày đay, rụng tóc.

**Rối loạn hệ miễn dịch**

Các phản ứng quá mẫn (bao gồm phản ứng phản vệ và phù mạch)

Có các báo cáo hậu mãi (cả báo cáo tự phát và báo cáo từ thử nghiệm lâm sàng) về các chứng giảm tế bào máu bao gồm giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu và làm trầm trọng thêm tình trạng thiếu máu ở bệnh nhân điều trị với Exjade. Hầu hết các bệnh nhân này đều đã có sẵn các rối loạn về máu có thường kết hợp với suy tủy xương (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT KHI SỬ DỤNG). Chưa rõ mối quan hệ của các tình trạng này với trị liệu Exjade.

Với bệnh nhi:

Bệnh lý ống thận đã được báo cáo trên bệnh nhân điều trị bằng Exjade. Phần lớn bệnh nhân này là trẻ em và thiếu niên có bệnh Beta-thalassemia và nồng độ ferritin máu thấp < 1.500 microgram/L

**Thông báo cho bác sĩ những PHẢN ỨNG BẤT LỢI CỦA THUỐC gặp phải khi sử dụng thuốc.**

**QUÁ LIỀU**

Các trường hợp quá liều (gấp 2 đến 3 lần liều được kê trong nhiều tuần) đã được báo cáo. Trong một trường hợp, điều này gây viêm gan cận lâm sàng (không có biểu hiện lâm sàng) nhưng tự khỏi mà không gây hậu quả lâu dài sau khi ngừng thuốc. Các liều đơn 80 mg/kg ở bệnh nhân thalassaemia bị quá tải sắt đã được dung nạp, chỉ ghi nhận có buồn nôn nhẹ và tiêu chảy. Liều đơn đến 40 mg/kg ở người bình thường được dung nạp tốt.

Các dấu hiệu quá liều cấp tính bao 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.

## DƯỢC LỰC HỌC

### Cơ chế tác dụng

Deferasirox là một thuốc làm chelat hóa 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.

### Dược lực học

Trong một nghiên cứu về chuyển hóa đối với cân bằng sắt trên những bệnh nhân bị bệnh thiếu máu Địa Trung Hải (Thalassaemia) bị quá tải sắt, Exjade với các liều hàng ngày 10, 20 và 40 mg/kg đã tạo ra bài tiết sắt thực trung bình là 0,119 mg sắt/kg thể trọng/ngày đối với liều 10 mg/kg, 0,329 mg sắt/kg thể trọng/ngày đối với liều 20 mg/kg và 0,445 mg sắt/kg thể trọng/ngày đối với liều 40 mg/kg.

Exjade đã được nghiên cứu trên bệnh nhân người lớn và trẻ em (từ 2 tuổi trở lên) bị quá tải sắt mãn tính do truyền máu. Tình trạng bệnh chính cần truyền máu bao gồm bệnh thalassaemia beta, 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 hiếm gặp khác).

Điều trị hàng ngày bằng Exjade với các liều 20 và 30 mg/kg trong một năm cho những bệnh nhân người lớn và trẻ em được truyền máu thường xuyên do bệnh thalassaemia beta đã dẫn đến giảm các chỉ số sắt toàn phần trong cơ thể; nồng độ sắt ở 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 ở liều 30 mg/kg, và 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 lệ giữa bài tiết sắt trên thu nhận sắt là 1,02 (biểu thị cân bằng sắt thực) và 1,67 (biểu thị loại bỏ sắt thực) tương ứng. Exjade 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 trong một năm có thể duy trì nồng độ sắt ở gan và nồng độ ferritin trong huyết thanh, và tạo ra cân bằng sắt thực sự ở những bệnh nhân truyền máu không thường xuyên hoặc truyền thay máu. Ferritin huyết thanh được đánh giá bằng cách theo dõi hàng tháng đã phản ánh các thay đổi nồng độ sắt trong gan cho thấy là các biến chuyển của ferritin huyết thanh có thể được dùng để theo dõi đáp ứng với điều trị.

Đối với bệnh nhân có lắng đọng sắt ở tim (MRI T2\* < 20ms) được điều trị với Exjade đều cho thấy sự thải trừ sắt lắng đọng được chứng minh bởi quá trình cải thiện giá trị T2\* trong hơn ba năm theo dõi. Ở bệnh nhân không có lắng đọng sắt ở tim, Exjade đã cho thấy có tác dụng ngăn ngừa về lâm sàng sự lắng đọng sắt trong tim có liên quan (duy trì T2\* > 20ms) trong hơn 1 năm quan sát, mặc dù vẫn tiếp tục được truyền máu đáng kể.

## DƯỢC ĐỘNG HỌC

### Hấp thu

Deferasirox được hấp thu sau khi dùng đường uống với thời gian trung bình đạt được nồng độ cao nhất trong huyết tương ( $t_{max}$ ) khoảng 1,5 - 4 giờ. Sinh khả dụng tuyệt đối (diện tích dưới đường cong nồng độ - AUC) của deferasirox ở viên nén Exjade khoảng 70% so với một liều tiêm tĩnh mạch. Tổng lượng thuốc tồn lưu (diện tích dưới đường cong) xấp xỉ gấp đôi khi dùng cùng với bữa ăn sáng nhiều chất béo (hàm lượng chất béo > 50% calo) và khoảng 50% khi dùng cùng với bữa ăn sáng chuẩn. Sinh khả dụng (diện tích dưới đường cong nồng độ) của deferasirox tăng lên vừa phải (khoảng 13-25%), khi được dùng trước bữa ăn 30 phút với hàm lượng chất béo bình thường hoặc cao. Tổng lượng thuốc tồn lưu (diện tích dưới đường cong nồng độ) đối với deferasirox sau khi uống viên nén được phân tán trong nước cam hoặc nước táo tương đương với sau khi phân tán trong nước (tỷ lệ AUC tương đối là 103% khi dùng nước cam và 90% khi dùng nước táo).

### Phân bố

Deferasirox liên kết mạnh với protein huyết tương (99%), hầu như duy nhất là albumin huyết thanh, và có thể tích phân bố nhỏ vào khoảng 14 L ở người lớn.

### Biến đổi sinh học

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 gan-ruột) có thể xảy ra. Deferasirox chủ yếu được glucuronide hóa bởi UGT1A1 và với một mức độ ít hơn bởi UGT1A3. Sự chuyển hóa deferasirox qua sự dị hóa CYP450 (oxy hóa) dường như rất ít ở người (khoảng 8%). Chưa thấy sự ức chế chuyển hóa deferasirox do hydroxyurea *in vitro*. Deferasirox trải qua chu trình gan ruột. Trong một nghiên cứu trên người tình nguyện khỏe mạnh, dùng cholestyramine sau một liều đơn deferasirox dẫn đến giảm 45% mức tồn lưu của deferasirox (AUC).

### 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 nó qua thận rất ít (8% liều dùng). Thời gian bán thải ( $t_{1/2}$ ) trung bình từ 8 đến 16 giờ.

### Sự tuyến tính/ không tuyến tính

Nồng độ cao nhất trong huyết tương ( $C_{max}$ ) và diện tích dưới đường cong nồng độ (AUC<sub>0-24 giờ</sub>) của deferasirox tăng gần tuyến tính với liều dùng ở trạng thái ổn định. Khi dùng đa liều, tồn lưu thuốc tăng lên từ 1,3 đến 2,3 lần.

### Bệnh nhân đặc biệt

#### Bệnh nhi

Tồn lưu 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 thì thấp hơn so với ở bệnh nhân người lớn. Ở trẻ em dưới 6 tuổi sự tồn lưu thuốc thấp hơn khoảng 50% so với người lớn. Vì liều dùng được điều chỉnh cho từng bệnh nhi tùy theo đáp ứng nên không có khả năng có 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 không có khả năng có 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 dược động học của deferasirox trên bệnh nhân suy thận.

Diện tích dưới đường cong trung bình của deferasirox ở 6 bệnh nhân bị suy gan nhẹ (Child-Pugh A) tăng 16% so với giá trị có được của 6 bệnh nhân có chức năng gan bình thường. Diện tích dưới đường cong trung bình của deferasirox ở 6 bệnh nhân suy gan trung bình (Child-Pugh B) tăng lên 76% so với giá trị có được của 6 bệnh nhân có chức năng gan bình thường. Nồng độ tối đa  $C_{max}$  trung bình của deferasirox ở cả bệnh nhân suy gan nhẹ và trung bình đều tăng 22% so với bệnh nhân có chức năng gan bình thường. Tác động đối với bệnh nhân suy gan nặng (Child-Pugh C) chỉ được đánh giá ở một bệnh nhân (xem phần **LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG VÀ CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT**). Dược động học của deferasirox không bị ảnh hưởng bởi các nồng độ transaminase gan cao đến 5 lần so với giới hạn trên của mức bình thường.

### CÁC DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG

Các dữ liệu an toàn tiền lâm sàng không phát hiện nguy cơ đặc biệt nào đối với bệnh nhân bị quá tải sắt, dựa trên các nghiên cứu thông thường về dược lý học an toàn, độc tính liều lặp lại, độc tính gen hoặc khả năng gây ung thư. Phát hiện chính là độc tính với thận và đục thủy tinh thể. Các phát hiện tương tự đã quan sát thấy ở động vật mới sinh và động vật chưa trưởng thành. Độc tính với thận chủ yếu được cho là do sự cạn kiệt sắt ở động vật không bị quá tải sắt từ trước.

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

### CÁC DỮ LIỆU AN TOÀN LÂM SÀNG

#### THỬ NGHIỆM LÂM SÀNG

Một thử nghiệm lâm sàng phase III, biết tên thuốc, ngẫu nhiên có đối chứng với thuốc có hoạt tính, so sánh giữa Exjade và Desferal (deferaxamin) được tiến hành với bệnh nhân beta-thalassemia và nhiễm hemosiderin do truyền máu. Bệnh nhân từ 2 tuổi trở lên được chia ngẫu nhiên với tỉ lệ 1:1 để nhận hoặc Exjade dạng uống với liều khởi đầu 5, 10, 20 hoặc 30mg/kg ngày một lần hoặc Desferal (deferaxamin) tiêm dưới da với liều khởi đầu từ 20 đến 60mg/kg ít nhất 5 ngày/tuần dựa trên nồng độ sắt trong gan (LIC) ở thời điểm bắt đầu nghiên cứu (2 đến 3, >3 đến 7, >7 đến 14 và >14mg Fe/g trọng lượng khô (dw)). Bệnh nhân chọn ngẫu nhiên vào nhóm deferaxamine mà có giá trị LIC < 7mg/g dw được tiếp tục dùng liều deferaxamin đã dùng trước đó, mặc dù liều dùng đó có thể cao hơn đề cương nghiên cứu.

LIC được đánh giá vào lúc bắt đầu và sau 12 tháng điều trị bằng sinh thiết gan hoặc đo không xâm lấn bằng thiết bị đo độ cảm ứng từ trường sinh học. Tỷ lệ thành công, mục tiêu hiệu quả chính, được xác định bởi sự giảm giá trị LIC  $\geq 3$  mg Fe/g dw cho các trường hợp có giá trị LIC lúc ban đầu  $\geq 10$  mg Fe/g dw, giảm xuống mức <7 mg Fe/g dw cho các trường hợp có giá trị LIC lúc ban đầu trong khoảng từ 7 đến <10 mg Fe/g dw, hoặc duy trì hoặc giảm LIC cho các trường hợp giá trị LIC lúc ban đầu <7 mg Fe/g dw. Exjade đã được công bố không kém hơn deferaxamine nếu giới hạn

thấp của khoảng tin cậy là 95% (hai phía/two-sided) của sự khác biệt trong tỷ lệ thành công là trên -15%.

Tổng số có 586 bệnh nhân được điều trị ngẫu nhiên. Thống kê nhân khẩu học đã được cân bằng tốt. 51% bệnh nhân dưới 16 tuổi. Tỷ lệ thành công chung là 52.9% cho Exjade và 66.4% cho deferoxamine với sự khác biệt khoảng -13.5% về tỷ lệ thành công và khoảng tin cậy (CI) 95% của [-21.6, -5.4]. Sự không kém hơn so với deferoxamine không đạt được bởi giới hạn thấp của khoảng tin cậy (CI) dưới -15%. Điều này được cho là do sự mất cân bằng giữa liều được chỉ định theo đề cương nghiên cứu với liều dùng thực tế trong hai nhóm bệnh nhân dùng liều thấp nhất của nhánh điều trị deferoxamine (bảng 3). Tuy nhiên, sự không kém hơn này lại được biểu thị ở một nhóm bệnh nhân với nồng độ sắt/gan LIC lúc ban đầu  $\geq 7$  mg Fe/g dw mà được chia vào các nhóm dùng liều cao hơn (Exjade liều 20 hoặc 30 mg/kg và deferoxamine liều  $\geq 35$  mg/kg). Tỷ lệ thành công với Exjade và deferoxamine tương ứng là 58.6% và 58.9%, và giới hạn thấp của khoảng tin cậy CI 95% (-10.2%) đều trên ngưỡng không kém hơn là -15%.

Với bệnh nhân có nồng độ sắt trong gan LIC  $\geq 7$  mg Fe/g dw mà được điều trị với Exjade 20 đến 30 mg/kg mỗi ngày, sự giảm đáng kể có ý nghĩa thống kê nồng độ sắt trong gan LIC so với nồng độ ban đầu đã được quan sát thấy ( $-5.3 \pm 8.0$  mg Fe/g dw,  $p < 0.001$ , t-test), trong khi không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với deferoxamine ( $-4.3 \pm 5.8$  mg Fe/g dw,  $p = 0.367$ ). Sự phụ thuộc liều dùng ảnh hưởng đến nồng độ ferritin huyết thanh và tỷ lệ bài tiết sắt/hấp thu sắt với liều Exjade từ 5 đến 30 mg/kg cũng đã được quan sát thấy (Bảng 3).

**Bảng 3** Tỷ lệ bài tiết sắt/hấp thu sắt và thay đổi nồng độ sắt huyết thanh từ lúc ban đầu cho đến 1 năm điều trị trong nghiên cứu chính về hiệu quả của thuốc

Liều khuyến cáo theo đề cương nghiên cứu (mg/kg/ngày)		Liều kê đơn thực tế trung bình (mg/kg/ngày)		Tỷ lệ bài tiết/hấp thu Sắt		Nồng độ ferritin huyết thanh ( $\mu\text{g/L}$ ) Thay đổi trung bình so với ban đầu Mean $\pm$ SD	
Exjade	Deferoxamine	Exjade	Deferoxamine	Exjade Mean $\pm$ SD (n)	Deferoxamine Mean $\pm$ SD (n)	Exjade Mean $\pm$ SD (n)	Deferoxamine Mean $\pm$ SD (n)
5	20-30	6.2 $\pm$ 1.6	33.9 $\pm$ 9.9	0.58 $\pm$ 0.328 (15)	0.95 $\pm$ 0.101 (13)	+1189 $\pm$ 700 (15)	+211 $\pm$ 459 (13)
10	25-35	10.2 $\pm$ 1.2	36.7 $\pm$ 9.2	0.67 $\pm$ 0.365 (68)	0.98 $\pm$ 0.217 (75)	+833 $\pm$ 817 (73)	+32 $\pm$ 585 (77)
20	35-50	19.4 $\pm$ 1.7	42.4 $\pm$ 6.6	1.02 $\pm$ 0.398 (77)	1.13 $\pm$ 0.241 (87)	-36 $\pm$ 721 (80)	-364 $\pm$ 614 (89)
30	$\geq 50$	28.2 $\pm$ 3.5	51.6 $\pm$ 5.8	1.67 $\pm$ 0.716 (108)	1.44 $\pm$ 0.596 (98)	-926 $\pm$ 1416 (115)	-1003 $\pm$ 1428 (101)

Một thử nghiệm lâm sàng thứ 2, thử nghiệm pha II nhãn mở biết tên thuốc, không có đối chứng, đánh giá hiệu quả và tính an toàn của Exjade thực hiện trong 1 năm với bệnh nhân thiếu máu mạn tính và nhiễm hemosiderin do truyền máu mà không thể điều trị bằng deferoxamine cũng đã được tiến hành. Bệnh nhân được dùng Exjade liều 5, 10, 20, hoặc 30 mg/kg mỗi ngày dựa trên giá trị LIC ban đầu. Mục tiêu chủ yếu là để cho thấy tỷ lệ thành công có ý nghĩa thống kê lớn hơn 50% với Exjade

Trên tổng số 184 bệnh nhân được điều trị trong nghiên cứu: có 85 bệnh nhân mắc beta-thalassemia và 99 bệnh nhân mắc các bệnh thiếu máu bẩm sinh hoặc mắc phải khác (hội chứng loạn sản tủy, n=47; hội chứng Diamond-Blackfan, n=30; các

bệnh khác, n=22). 19% bệnh nhân <16 tuổi và 16% bệnh nhân ≥65 tuổi. 37 bệnh nhân không được nhận liệu pháp chelat hóa sắt trước đó. Trên toàn bộ bệnh nhân, tỷ lệ thành công (50.5%) là cao hơn không có ý nghĩa thống kê so với 50%. Điều này được cho rằng là do liều dùng 5 và 10 mg/kg là không đủ cho tốc độ tiến triển của hấp thu sắt từ những lần truyền máu. Tuy nhiên, với bệnh nhân có LIC ≥7 mg Fe/g dw ở cả lúc bắt đầu và lúc kết thúc nghiên cứu và những bệnh nhân được điều trị bằng Exjade với liều 20 đến 30 mg/kg mỗi ngày, tỷ lệ thành công là 58.5% [p=0.022 (50.3, 66.6)] và đã có một sự giảm có ý nghĩa thống kê của nồng độ sắt trong gan LIC tuyệt đối từ lúc ban đầu cho đến khi kết thúc nghiên cứu (-5.5 ± 7.4 mg Fe/g dw, p <0.001, t-test). Cũng đã có sự phụ thuộc liều ảnh hưởng đến nồng độ ferritin huyết thanh và tỷ lệ bài tiết sắt/hấp thu sắt theo liều từ 5 đến 30 mg/kg mỗi ngày.

Một nghiên cứu thứ 3 được tiến hành ở bệnh nhân mắc bệnh hồng cầu hình liềm và nhiễm hemosiderin do truyền máu. Đây là một nghiên cứu pha II, ngẫu nhiên, nhãn mờ (biết tên thuốc), nghiên cứu tính an toàn và hiệu quả của Exjade so sánh với deferoxamine trong một năm. Bệnh nhân được điều trị ngẫu nhiên với Exjade với các liều 5, 10, 20, hoặc 30 mg/kg mỗi ngày hoặc deferoxamine tiêm dưới da với liều từ 20 đến 60 mg/kg mỗi ngày trong 5 ngày/tuần theo giá trị của LIC lúc ban đầu.

Tổng số 195 bệnh nhân được điều trị trong nghiên cứu này: 132 với Exjade và 63 với deferoxamine. 44 % bệnh nhân <16 tuổi và 91% là người da đen. Khi kết thúc nghiên cứu, mức thay đổi LIC trung bình trong dân số nghiên cứu theo protocol-1 (PP-1), bao gồm các bệnh nhân có ít nhất 1 đánh giá về LIC sau khi điều trị, là -1.3 mg Fe/g dw cho bệnh nhân dùng Exjade (n=113) và -0.7 mg Fe/g dw cho bệnh nhân dùng deferoxamine (n=54).

Một nghiên cứu nhánh về tim được tiến hành như là một phần của nghiên cứu pha IV. Nghiên cứu nhánh về tim này là một nghiên cứu tiền cứu nhãn mờ, được tiến hành trong một năm, bao gồm hai nhóm bệnh nhân beta-thalassemia bị quá tải sắt nặng với giá trị phân suất tổng máu thất trái LVEF ≥56%: 114 bệnh nhân có giá trị T2\* lúc ban đầu là >5 cho đến <20 ms biểu hiện có nhiễm sắt cơ tim (nhóm bệnh nhân có mục tiêu là điều trị) và 78 bệnh nhân có giá trị T2\* cơ tim ≥20 ms chỉ ra không bị lắng đọng sắt ở tim đáng kể trên lâm sàng (nhóm bệnh nhân có mục tiêu là phòng ngừa). Trong nhóm bệnh nhân có mục tiêu điều trị, liều khởi đầu deferasirox là 30 mg/kg/ngày, với sự gia tăng đến liều lớn nhất 40 mg/kg/ngày. Mục tiêu nghiên cứu chính của nghiên cứu nhánh về tim này là thay đổi của T2\* vào thời điểm 1 năm. Trong nhóm bệnh nhân mục tiêu là điều trị, T2\* (trung bình nhân ± hệ số biến thiên) tăng lên một cách có ý nghĩa từ giá trị ban đầu là 11.2 ms ± 40.5% lên 12.9 ms ± 49.5%, thể hiện sự cải thiện đáng kể là 16% (p <0.0001). Trong nhóm bệnh nhân mục tiêu là điều trị, sự cải thiện T2\* được quan sát thấy ở 69.5% bệnh nhân và sự ổn định T2\* thấy được ở 14.3% bệnh nhân. LVEF duy trì ổn định và trong giới hạn bình thường: 67.4 ± 5.7% đến 67.1 ± 6.0%. Trong nhóm bệnh nhân mục tiêu là phòng ngừa, giá trị T2\* cơ tim đã được duy trì trong giới hạn bình thường và không thay đổi so với giá trị ban đầu, từ 32.0 ms ± 25.6% đến 32.5 ms ± 25.1% (+2%; p = 0.565) cho thấy rằng việc điều trị hàng ngày với deferasirox có thể phòng ngừa quá tải sắt trong cơ tim trên bệnh nhân beta-thalassemia có bệnh sử truyền máu nhiều, và đương nhiên vẫn đang phải tiếp tục truyền máu.

Những bệnh nhân trong nhóm có mục tiêu là điều trị của nghiên cứu chính 1 năm đã có sự lựa chọn để tham gia vào hai nghiên cứu 1 năm mở rộng. Sau khoảng thời gian ba năm điều trị, đã có một sự gia tăng có liên quan trên lâm sàng, tiến triển và có ý nghĩa thống kê (p<0.0001) về giá trị trung bình nhân chung của T2\* tim từ ban đầu, trong phân nhóm quá tải sắt ở tim nặng mà có nguy cơ cao về suy tim (T2\* >5 cho đến <10 ms), và với phân nhóm có quá tải sắt ở tim nhẹ và vừa (T2\* từ 10 đến 20 ms) (Bảng 4). Sử dụng tỷ số trung bình nhân, sự gia tăng giá trị T2\* là 43% so



với giá trị ban đầu ở tất cả các bệnh nhân, tăng 37% so với ban đầu ở phân nhóm bệnh nhân có T2\* từ >5 đến <10 ms, và tăng 46% ở phân nhóm bệnh nhân có T2\* từ 10 đến <20 ms. Việc tiếp tục điều trị với Exjade cho đến 3 năm với liều >30 mg/kg/ngày làm giảm một cách hiệu quả lượng sắt trong tim ở bệnh nhân thalassemia thể nặng có nhiễm sắt cơ tim như đã thấy ở số bệnh nhân đã bình thường hóa được giá trị T2\* hoặc cải thiện đến một tình trạng tương ứng với nguy cơ thấp hơn về suy tim (Bảng 5).

**Bảng 4** Giá trị trung bình nhân của T2\* (ms) lúc ban đầu, và lúc kết thúc năm 1, 2 và 3.

Các phân nhóm theo giá trị T2* ban đầu	Ban đầu (năm 0)	Kết thúc nghiên cứu chính (năm 1)	Kết thúc năm E1 (năm 2)	Kết thúc năm E2 (năm 3)
Chung	11.20 (n=105)	13.9 (n=105) (p<0.0001)	14.79 (n=95) (p<0.0001)	17.12 (n=68) (p<0.0001)
T2* >5 đến <10 ms	7.39 (n=41)	8.15 (n=41)	8.71 (n=35)	10.53 (n=24)
T2* 10 đến <20 ms	14.62 (n=64)	17.39 (n=64)	20.13 (n=60)	22.32 (n=44)

E1 = kết thúc của năm mở rộng thứ 1  
E2 = kết thúc của năm mở rộng thứ 2

**Bảng 5** Biến chuyển của T2\* tim từ lúc ban đầu đến khi kết thúc năm mở rộng E2 (năm 3)

Các phân nhóm theo giá trị T2* ban đầu	Ban đầu n (%)	<5 ms n (%)	5 - <10 ms n (%)	10 - <20 ms n (%)	≥20 ms n (%)	Mất dấu n (%)
>5 - <10 ms (N=39)	39 (100.0)	1 (2.6)	18 (46.2)	15 (38.5)	1 (2.6)	4 (10.3)
10 - <20 ms (N=62)	62 (100.0)		4 (6.5)	16 (25.8)	40 (64.5)	2 (3.2)
Tổng số (N=101)	101 (100.0)	1 (1.0)	22 (21.8)	31 (30.7)	41 (40.6)	6 (5.9)

#### TÁ DƯỢC

Lactose monohydrat, crospovidone, cellulose vi tinh thể, povidone (K30), natri lauryl sulphat, silicon dioxid dạng keo, magnesi stearat.

#### TƯƠNG KỶ

Không khuyến cáo phân tán thuốc trong thức uống có chứa carbonate do sự tạo bọt và không khuyến cáo pha với sữa vì chậm phân tán.

#### HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

#### BẢO QUẢN

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

Không dùng Exjade quá hạn sử dụng được ghi "EXP" trên bao bì.

### HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG VÀ THAO TÁC

**Note:** Exjade phải để xa tầm tay và tầm nhìn của trẻ em.

### QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Exjade 125, 250, 500 mg: Hộp 4 vỉ x 7 viên nén phân tán.

### TIÊU CHUẨN

Nhà sản xuất

### NHÀ SẢN XUẤT

Novartis Pharma Stein AG

Schaffhauserstrasse

CH-4332 Stein

Thụy Sĩ

**Cho Novartis Pharma AG, Basle, Thụy Sĩ**

Tờ hướng dẫn sử dụng cho quốc tế

Ngày phát hành thông tin: Tháng 7, 2012

® = Nhãn hiệu đã đăng ký



**LOUIS-GEORGES LASSONNERY**  
Chief Representative  
The Representative Office of  
Novartis Pharma Services AG in HCMC

PHÓ CỤC TRƯỞNG  
*Nguyễn Văn Thanh*