

không được dùng lại thuốc. Trong một số trường hợp nghi ngờ tắc tĩnh mạch, điều trị sớm bằng corticosteroid liều cao (300 mg hydrocortison/ngày) có hoặc không kèm theo thuốc tiêu sợi huyết như heparin hoặc chất hoạt hóa plasminogen mô đã có hiệu quả. Khi có các độc tính trên huyết học cần tạm dừng hoặc dừng hẳn điều trị.

Khi bị thoát mạch, cần ngừng tiêm/truyền ngay lập tức tại vị trí thoát mạch và tiếp tục đưa thuốc qua tĩnh mạch khác. Đau tại chỗ, cảm giác rất bỏng và kích ứng da ở nơi tiêm có thể dịu đi nếu được chườm nóng tại chỗ.

### Liều lượng và cách dùng

#### Cách dùng

Dacarbazin được dùng theo đường tiêm tĩnh mạch hoặc truyền tĩnh mạch. Liều dùng từ 200 mg/m<sup>2</sup> có thể dùng qua đường tiêm tĩnh mạch chậm trên 1 phút. Liều cao hơn (200 - 850 mg/m<sup>2</sup>) nên dùng qua đường truyền tĩnh mạch từ 15 - 30 phút. Nên kiểm tra đường truyền trước và tráng đường truyền sau khi dùng thuốc bằng 5 - 10 ml dung dịch natri clorid 0,9% hoặc glucose 5%. Việc chuẩn bị thuốc để tiêm/truyền cần tuân thủ quy tắc an toàn pha chế thuốc độc tế bào. Chỉ nên pha thuốc ngay trước khi dùng. Hoàn nguyên thuốc bằng nước cất pha tiêm để tạo dung dịch nồng độ 10 mg/ml (chú ý lấy thể tích nước pha tiêm phù hợp để hoàn nguyên đối với các loại chế phẩm và hàm lượng khác nhau, và lắc kỹ lọ thuốc đến khi tạo thành dung dịch). Dung dịch sau khi hoàn nguyên ở nồng độ 10 mg/ml có thể dùng tiêm tĩnh mạch chậm (không được tiêm nhanh trong vài giây do đây là dung dịch có độ thẩm thấu thấp). Dung dịch hoàn nguyên có thể được tiếp tục pha loãng trong 200 - 300 ml dung dịch natri clorid 0,9% hoặc glucose 5% để truyền tĩnh mạch, nếu nồng độ thuốc từ 1,4 mg/ml có thể truyền trên 20 phút đến 30 phút. Dacarbazin cần được bảo quản tránh ánh sáng, thuốc đã hoàn nguyên và trong quá trình sử dụng đều cần tránh ánh sáng ban ngày. Thuốc đã hoàn nguyên có thể được bảo quản ở 4 °C tới 72 giờ hoặc ở nhiệt độ và ánh sáng phòng tới 8 giờ. Sau pha loãng, dung dịch thuốc có thể bảo quản ở 4 °C trong 24 giờ hoặc điều kiện phòng tới 8 giờ.

#### Liều dùng

**Ung thư hắc tố di căn ở người lớn:** Liều thường dùng: 2 - 4,5 mg/kg/ngày, trong 10 ngày, có thể nhắc lại mỗi 4 tuần. Một cách dùng khác là tiêm hoặc truyền tĩnh mạch với liều 200 - 250 mg/m<sup>2</sup>/ngày, trong 5 ngày, và có thể nhắc lại mỗi 3 tuần. Hoặc truyền tĩnh mạch với liều 850 mg/m<sup>2</sup> vào ngày 1 và lặp lại mỗi 3 tuần.

**Phối hợp điều trị bệnh Hodgkin:** Dùng liều 150 mg/m<sup>2</sup>/ngày qua đường tĩnh mạch, trong 5 ngày, có thể nhắc lại cứ 4 tuần 1 đợt; hoặc dùng liều 375 mg/m<sup>2</sup>/ngày đường tĩnh mạch, vào ngày thứ nhất của phác đồ phối hợp, lặp lại mỗi 15 ngày. Trên trẻ em, dữ liệu còn hạn chế, tuy vậy thuốc thường được dùng phối hợp cùng doxorubicin, bleomycin và vinblastin trong phác đồ ABVD với liều dacarbazin là 375 mg/m<sup>2</sup> dùng qua đường tĩnh mạch vào ngày thứ nhất và ngày thứ 15 trong chu kỳ 28 ngày, dùng 2 - 6 chu kỳ.

**Sarcoma mô mềm ở người lớn:** Dùng liều 250 mg/m<sup>2</sup>/ngày từ ngày 1 đến ngày 5 của phác đồ phối hợp với doxorubicin, lặp lại mỗi 3 tuần.

**Suy gan, suy thận:** Trên bệnh nhân có suy gan hoặc suy thận mức độ nhẹ đến trung bình, thường không cần chỉnh liều. Trên bệnh nhân suy gan kèm theo suy thận, thời gian thải trừ của thuốc bị kéo dài. Tuy vậy, không có hướng dẫn điều chỉnh liều chung cho tất cả bệnh nhân, mà cần dựa vào đáp ứng của từng người.

#### Tương tác thuốc

Phối hợp với thuốc có cùng độc tính trên tủy xương hoặc xạ trị có thể làm nặng thêm độc tính này của dacarbazin.

Dacarbazin được chuyển hóa bởi P450 (CYP1A1, CYP1A2, CYP2E1) do đó có thể tương tác với các thuốc khác cùng được

chuyển hóa qua các enzym này khi dùng phối hợp.

**Methoxypsoralen:** Dacarbazin làm tăng tác dụng của methoxypsoralen do có tác dụng nhạy cảm với ánh sáng.

Không tiêm vắc xin sống khi điều trị bằng dacarbazin.

**Phenytoin:** Có thể làm giảm hấp thu phenytoin qua đường tiêu hóa và có thể khiến bệnh nhân bị co giật.

**Fotemustin:** Có thể gây nhiễm độc phổi cấp tính (hội chứng suy hô hấp ở người lớn). Không nên sử dụng đồng thời.

**Cyclosporin (hoặc tacrolimus):** Phải được cân nhắc cẩn thận khi phối hợp với dacarbazin vì những thuốc này có thể gây ức chế miễn dịch quá mức và tăng sinh bạch huyết.

#### Tương kỵ

Sự tương hợp của dacarbazin với các dung môi khác ngoài dung dịch glucose 5% và natri clorid 0,9% chưa được đánh giá. Do vậy không pha thuốc bằng các dung môi khác.

Dacarbazin tương kỵ hóa học với hydrocortison, heparin, L-cystein, natri bicarbonat.

#### Quá liều và xử trí

**Triệu chứng:** Biểu chứng chính của quá liều có thể dự đoán được là suy tủy xương và có thể dẫn đến bất sản tủy xương trong khoảng 2 tuần sau đó. Thời gian bạch cầu và tiểu cầu giảm xuống mức đáy có thể là sau 4 tuần.

**Xử trí:** Khi nghi ngờ quá liều, cần điều trị triệu chứng và giám sát chặt các thông số huyết học trong thời gian dài. Không có thuốc giải độc đặc hiệu.

*Cập nhật lần cuối: 2021.*

## DACLATASVIR

**Tên chung quốc tế:** Daclatasvir.

**Mã ATC:** J05AP07.

**Loại thuốc:** Thuốc kháng virus viêm gan C, thuốc ức chế NS5A, thuốc điều trị viêm gan virus C.

#### Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 30 mg, 60 mg, 90 mg.

#### Dược lực học

**Tác dụng:** Daclatasvir là thuốc kháng virus viêm gan C (HCV) trực tiếp thuộc nhóm ức chế NS5A, làm giảm nồng độ HCV RNA trong huyết thanh. Daclatasvir ngăn chặn quá trình nhân lên của HCV bằng cách ức chế đặc biệt các chức năng quan trọng của protein NS5A trong phức hợp sao chép. Daclatasvir không gây kéo dài khoảng QT ngay cả khi được dùng gấp 3 lần liều tối đa được khuyến cáo.

**Cơ chế tác dụng:** Daclatasvir ức chế NS5A, một protein không cấu trúc của virus viêm gan C có vai trò trong quá trình nhân lên của HCV. Daclatasvir gắn với NS5A gây ra ức chế sự nhân lên của HCV RNA và ức chế quá trình tập hợp để tạo thành các virion của virus.

**Kháng thuốc:** Giảm tính nhạy cảm với daclatasvir có liên quan đến tính đa hình ở các vị trí acid amin NS5A M28, Q30, L31 và Y93 ở bệnh nhân nhiễm genotyp 1a, 1b và 3a. Khuyến cáo xét nghiệm tính kháng thuốc NS5A cho bệnh nhân xơ gan nhiễm HCV genotyp 1a trước khi bắt đầu điều trị, do bệnh nhân nhiễm genotyp 1a có nguy cơ phát triển kháng thuốc cao hơn.

#### Dược động học

**Hấp thu:** Khi uống đa liều khoảng từ 1 - 100 mg, 1 lần/ngày, nồng độ cao nhất daclatasvir đạt được trong huyết tương (C<sub>max</sub>) sau khi uống 2 giờ. Nồng độ đạt trạng thái bão hòa sau khi uống 1 lần/ngày, trong 4 ngày. Sinh khả dụng khi uống dạng bào chế viên nén



đạt khoảng 67%. Tổng lượng thuốc hấp thu ở người khỏe mạnh và người nhiễm HCV tương đương nhau. Dược động học quần thể ước tính trung bình ở người nhiễm HCV mạn tính dùng daclatasvir liều 60 mg/ngày:  $AUC_{0-24}$  là  $10973 \pm 5228$  nanogam.giờ/ml, trung bình nồng độ ở 24 giờ sau uống là  $182 \pm 137$  nanogam/ml.

Thức ăn ảnh hưởng đến dược động học của daclatasvir, người khỏe mạnh uống 60 mg daclatasvir sau bữa ăn nhiều chất béo và nhiều calo làm  $C_{max}$  giảm 28% và  $AUC_{0-\infty}$  giảm 23% so với uống lúc đói. **Phân bố:** Thể tích phân bố khi uống liều 60 mg là 47 lít. Thuốc gắn với protein với tỷ lệ cao (99%).

**Chuyển hóa:** Daclatasvir là cơ chất của CYP3A, được chuyển hóa ở gan, chủ yếu nhờ các isoenzym CYP3A4 bằng con đường oxy hóa. Thuốc trong huyết tương ở dạng không thay đổi chiếm tỷ lệ hơn 97%.

**Thải trừ:** Sau khi uống liều đơn 25 mg  $^{14}C$ -daclatasvir ở người khỏe mạnh, 88% tổng hoạt tính phóng xạ tìm thấy trong phân, trong đó 53% ở dạng không đổi và 6,6% liều uống được bài tiết qua nước tiểu (chủ yếu ở dạng không đổi). Người nhiễm HCV dùng đa liều từ 1 - 100 mg/lần/ngày dùng hàng ngày, nửa đời thải trừ của daclatasvir khoảng 12 - 15 giờ. Những người uống 60 mg daclatasvir (sau khi dùng 100 mg daclatasvir đường tĩnh mạch) có tổng thanh thải là 4,2 lít/giờ.

#### **Dược động học ở quần thể đặc biệt**

**Người bệnh suy thận:** Nghiên cứu dược động học của daclatasvir ở người suy thận không nhiễm HCV sau khi uống liều đơn 60 mg và phân tích hồi quy cho thấy  $AUC_{0-\infty}$  của daclatasvir ước tính 26%, 60% và 80% cao hơn tương ứng ở người có giá trị độ thanh thải creatinin lần lượt là 60, 30 và 15 ml/phút, so với người có chức năng thận bình thường. Dựa trên dữ liệu nghiên cứu quan sát, những người bệnh thận giai đoạn cuối cần lọc máu có  $AUC_{0-\infty}$  daclatasvir tăng lên 27% so với người có chức năng thận bình thường. Daclatasvir gắn protein huyết tương với tỷ lệ cao nên dường như không bị loại bỏ bởi lọc máu.

**Người bệnh suy gan:** Nghiên cứu dược động học của daclatasvir ở người không nhiễm HCV có suy gan mức độ nhẹ (Child-Pugh A), vừa (Child-Pugh B) và nặng (Child-Pugh C) sau khi uống liều đơn 30 mg daclatasvir cho thấy  $C_{max}$  tổng daclatasvir (tự do và gắn protein huyết tương) ở người có suy gan thấp hơn 46% - 55%,  $AUC_{0-\infty}$  thấp hơn 36% - 43%, so với nhóm đối chứng; nồng độ daclatasvir tự do ở người suy gan  $C_{max}$  thấp hơn 33 - 43% và  $AUC_{0-\infty}$  thấp hơn 2 - 40% so với nhóm đối chứng, tùy theo mức độ suy gan.

**Trẻ em:** Dược động học của daclatasvir ở trẻ em chưa được đánh giá. **Người cao tuổi:** Phân tích dược động học quần thể ở người nhiễm HCV phạm vi tuổi 18 - 79 cho thấy tuổi không ảnh hưởng tới dược động học của daclatasvir ở mức có ý nghĩa lâm sàng.

**Giới:** Phân tích dược động học quần thể ở người nhiễm HCV cho thấy nữ giới có  $AUC$  daclatasvir cao hơn 30% so với nam giới, nhưng sự khác biệt này không thấy có liên quan lâm sàng.

**Chủng tộc:** Phân tích dược động học quần thể ở người nhiễm HCV thấy chủng tộc không ảnh hưởng tới dược động học của daclatasvir ở mức có ý nghĩa lâm sàng.

#### **Chỉ định**

Điều trị viêm gan virus C mạn tính: Điều trị genotyp 1 và genotyp 3, phối hợp với sofosbuvir, có hoặc không phối hợp với ribavirin.

#### **Chống chỉ định**

Phối hợp với thuốc cảm ứng mạnh CYP3A, ví dụ: Thuốc chống co giật (phenytoin, carbamazepin), thuốc chống lao (rifampicin), cỏ St. John (*Hypericum perforatum*), vì các thuốc này làm giảm hấp thu daclatasvir, do đó làm giảm tác dụng của daclatasvir với virus.

#### **Thận trọng**

**Nguy cơ virus viêm gan B (HBV) tái hoạt động** ở những người đồng nhiễm HBV/HCV đang hoặc hoàn thành điều trị HCV bằng thuốc kháng HCV trực tiếp và không điều trị HBV. HBV tái hoạt hóa gây viêm gan, suy gan nặng và có thể tử vong. HBV tái hoạt hóa liên quan đến điều trị bằng thuốc kháng HCV trực tiếp có nguy cơ tăng cao ở những bệnh nhân suy giảm miễn dịch hoặc sử dụng hóa trị liệu.

Sự tái hoạt động của HBV biểu hiện là sự gia tăng nhanh chóng nồng độ HBV DNA trong huyết thanh, có thể đi kèm với viêm gan, tăng nồng độ aminotransferase, trong những trường hợp nghiêm trọng có tăng nồng độ bilirubin, suy gan và có thể xảy ra tử vong. Xác định tiền sử hoặc đang nhiễm HBV bằng xét nghiệm HBsAg và anti-HBc trước khi khởi đầu điều trị HCV bằng daclatasvir. Ở những bệnh nhân có bằng chứng huyết thanh học nhiễm HBV, theo dõi các dấu hiệu lâm sàng và xét nghiệm viêm gan bùng phát hoặc sự tái hoạt động của HBV trong khi điều trị HCV bằng daclatasvir và theo dõi sau điều trị.

**Nguy cơ ADR hoặc mất tác dụng với virus do tương tác thuốc:** Sử dụng đồng thời daclatasvir với các thuốc khác có thể dẫn đến những tương tác có ý nghĩa như: Mất tác dụng điều trị của daclatasvir và có thể phát triển kháng thuốc, thay đổi liều thuốc dùng kèm hoặc daclatasvir, các ADR có ý nghĩa lâm sàng do tăng  $AUC$  thuốc dùng kèm hoặc daclatasvir.

Xem thêm phần Chống chỉ định và Tương tác thuốc (Bảng 3).

Cần xác định khả năng tương tác thuốc trước và trong quá trình điều trị bằng daclatasvir, cần nhắc sử dụng các thuốc dùng kèm và theo dõi ADR trong quá trình điều trị phối hợp với các thuốc khác.

**Nguy cơ chậm nhịp tim có triệu chứng trầm trọng khi dùng daclatasvir trong trị liệu có phối hợp sofosbuvir và amiodaron:**

Các trường hợp nhịp tim chậm có triệu chứng sau khi dùng thuốc và trường hợp cần can thiệp bằng máy tạo nhịp đã được báo cáo khi dùng chung amiodaron với chế độ điều trị có sofosbuvir. Một trường hợp ngừng tim gây tử vong đã được báo cáo ở bệnh nhân đang điều trị bằng phác đồ có chứa sofosbuvir (ledipasvir/sofosbuvir). Nhịp tim chậm thường xảy ra trong vòng vài giờ đến vài ngày, nhưng có trường hợp lên đến 2 tuần sau khi bắt đầu điều trị HCV. Bệnh nhân đang dùng thuốc chẹn beta hoặc có bệnh lý tim mạch tiềm ẩn và/hoặc bệnh gan tiến triển có thể tăng nguy cơ nhịp tim chậm có triệu chứng khi dùng cùng với amiodaron. Nhịp tim chậm thường hết sau khi ngừng điều trị HCV. Cơ chế gây ra nhịp tim chậm vẫn chưa được biết rõ.

Không khuyến cáo sử dụng daclatasvir cùng với amiodaron trong phác đồ có sofosbuvir. Những bệnh nhân đang điều trị bằng amiodaron mà cần phải điều trị daclatasvir phối hợp sofosbuvir do không có trị liệu thay thế cần phải: Thông báo cho bệnh nhân về nguy cơ chậm nhịp tim và theo dõi nhịp tim thường xuyên trong 48 giờ dùng thuốc ở bệnh nhân nội trú, sau đó nếu bệnh nhân ra ngoại trú hoặc tự theo dõi cần theo dõi nhịp tim mỗi ngày một lần trong ít nhất 2 tuần. Những bệnh nhân đang điều trị bằng daclatasvir phối hợp sofosbuvir cần phải điều trị amiodaron do không có trị liệu thay thế, cần đến bệnh viện và theo dõi như đề cập phía trên.

Do amiodaron có nửa đời thải trừ dài nên những bệnh nhân ngừng amiodaron ngay trước khi bắt đầu dùng daclatasvir phối hợp sofosbuvir, cần theo dõi tim mạch như đề cập ở trên.

Bệnh nhân xuất hiện các dấu hiệu của nhịp tim chậm nên đi khám ngay lập tức. Các triệu chứng có thể bao gồm: Gần như ngất hoặc ngất, chóng mặt hoặc choáng váng, khó chịu, suy nhược, mệt mỏi quá mức, khó thở, đau ngực, lú lẫn hoặc rối loạn trí nhớ. (Xem thêm Tác dụng không mong muốn, Tương tác thuốc).



**Nguy cơ khi điều trị phối hợp với ribavirin:** Nếu daclatasvir và sofosbuvir sử dụng cùng với ribavirin, cần lưu ý cảnh báo và thận trọng đối với ribavirin, đặc biệt là tránh mang thai.

**Thời kỳ mang thai**

Chưa đủ dữ liệu đầy đủ để xác định xem daclatasvir có nguy cơ đối với thai nhi hay không. Các nghiên cứu về sinh sản ở chuột và thỏ cho thấy không có bằng chứng về tác hại đối với thai nhi khi uống daclatasvir trong quá trình hình thành cơ quan với liều để AUC cao gấp 6 và 22 lần tương ứng với liều daclatasvir khuyến cáo cho người là 60 mg. Tuy nhiên, độc tính đối với phôi thai đã quan sát thấy ở chuột và thỏ, ở liều gây độc cho mẹ có AUC cao gấp 33 và 98 lần so với AUC ở người dùng 60 mg daclatasvir. Trong các nghiên cứu về sự phát triển trước và sau khi sinh của chuột, không thấy xuất hiện độc tính khi chuột mẹ có AUC daclatasvir cao hơn khoảng 3,6 lần so với AUC ở người dùng liều daclatasvir khuyến cáo.

Khi sử dụng phác đồ kết hợp daclatasvir và sofosbuvir cùng với ribavirin, các chống chỉ định và thận trọng của các thuốc đó cần áp dụng, đặc biệt đối với phụ nữ mang thai.

Nguy cơ daclatasvir gây tổn hại đến thai nhi đã được chứng minh trong thực nghiệm (kể cả bệnh nhân là nam giới) nên tránh mang thai trong thời gian điều trị bằng daclatasvir.

Không sử dụng daclatasvir trong quá trình mang thai hoặc phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ không dùng biện pháp tránh thai. Nên tiếp tục sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả trong 5 tuần sau khi hoàn thành liệu pháp daclatasvir.

Cần khuyến bệnh nhân không mang thai trong vòng 6 tháng sau khi kết thúc điều trị bằng daclatasvir.

**Thời kỳ cho con bú**

Chưa rõ daclatasvir có vào trong sữa mẹ hay không cũng như ảnh hưởng đến sự tiết sữa hoặc ảnh hưởng đến trẻ bú mẹ. Trong thực nghiệm cho thấy daclatasvir có trong sữa của chuột cống cao hơn 1,7 - 2 lần so với trong huyết tương.

Tùy thuộc vào tình trạng bệnh tật để cân nhắc lợi ích của người mẹ và nguy cơ đối với phát triển, sức khỏe và các ADR tiềm ẩn đối với của trẻ bú mẹ khi sử dụng daclatasvir cho người mẹ.

Nếu sử dụng daclatasvir cùng với ribavirin ở người mẹ cho con bú, các thông tin về nguy cơ đối với ribavirin cần được áp dụng trong phác đồ phối hợp.

**Tác dụng không mong muốn (ADR)**

**ADR hay gặp và trầm trọng:** Chậm nhịp tim có thể ở mức trầm trọng (xem phần Thận trọng).

**Các ADR khác thường gặp và rất thường gặp, tỷ lệ ghi nhận từ các nghiên cứu lâm sàng ở các quần thể nhiễm HCV khác nhau:** HCV genotyp 3, HCV đồng nhiễm HIV (điều trị daclatasvir + sofosbuvir), xơ gan các mức độ Child-Pugh A, B, C và tái phát sau ghép gan (điều trị daclatasvir + sofosbuvir + ribavirin).

Toàn trạng: mệt mỏi (14 - 17%).

Thần kinh: đau đầu (8 - 30%), mất ngủ (3 - 6%), chóng mặt (6%), ngủ li bì (5%).

Tiêu hóa: nôn (6 - 15%), tiêu chảy (3 - 7%).

Da: ban ngứa (2 - 8%).

Huyết học: Thiếu máu (19 - 20%).

**Thay đổi các chỉ số xét nghiệm:**

Nhiễm HCV có xơ gan và sau ghép gan (điều trị daclatasvir + sofosbuvir + ribavirin): Hemoglobin giảm (6%), ALT tăng (2%), AST tăng (3%).

Nhiễm HCV đồng nhiễm HIV (điều trị daclatasvir + sofosbuvir), nhiễm HCV có xơ gan và tái phát sau ghép gan (điều trị daclatasvir + sofosbuvir + ribavirin): Bilirubin tăng (5 - 8%).

Tất cả các nhóm nhiễm HCV: Lipase tăng (2 - 4%).

**ADR sau marketing:** Ghi nhận từ báo cáo tự nguyện, không rõ tỷ lệ, ADR chậm nhịp tim có triệu chứng trầm trọng ở bệnh nhân dùng amiodaron cùng với daclatasvir + sofosbuvir.

**Liều lượng và cách dùng**

**Cách dùng:** Liều uống 1 lần/ngày, có thể uống cùng bữa ăn hoặc xa bữa ăn.

**Liều lượng:** Liều thường dùng ở người lớn điều trị HCV: 60 mg/ngày. Các phác đồ điều trị được khuyến cáo trong bảng 1.

*Bảng 1: Phác đồ điều trị HCV theo genotyp*

Genotyp	Quần thể bệnh nhân	Phác đồ và thời gian điều trị
Genotyp 1	Không có xơ gan Xơ gan còn bù (Child-Pugh A)	Daclatasvir + sofosbuvir trong 12 tuần
	Xơ gan mất bù (Child-Pugh B hoặc C) Sau ghép gan	Daclatasvir + sofosbuvir + ribavirin trong 12 tuần
Genotyp 3	Không có xơ gan	Daclatasvir + sofosbuvir trong 12 tuần
	Xơ gan còn bù (Child-Pugh A), hoặc Xơ gan mất bù (Child-Pugh B hoặc C) Sau ghép gan	Daclatasvir + sofosbuvir + ribavirin trong 12 tuần

**Hiệu chỉnh liều do tương tác thuốc:** Khi sử dụng cùng các thuốc dưới đây cần hiệu chỉnh liều thuốc. (Xem phần Thận trọng và Tương tác thuốc, đọc kỹ thông tin về thuốc dùng phối hợp).

Thuốc phối hợp ức chế mạnh CYP3A và một số thuốc kháng HIV: Daclatasvir 30 mg/lần/ngày.

Thuốc cảm ứng trung bình CYP3A và nevirapin: Daclatasvir 90 mg/lần/ngày.

Thuốc cảm ứng mạnh CYP3A: Chống chỉ định phối hợp với daclatasvir.

Ngừng daclatasvir nếu bệnh nhân phải ngừng hẳn sofosbuvir trong phác đồ daclatasvir phối hợp sofosbuvir.

**Người cao tuổi:** Không cần hiệu chỉnh liều ở người cao tuổi.

**Người suy thận:** Không cần hiệu chỉnh liều daclatasvir ở người suy thận, khi sử dụng phối hợp sofosbuvir và ribavirin, cần tham khảo thông tin các thuốc này khi dùng cho người suy thận.

**Người suy gan:** Không cần hiệu chỉnh liều daclatasvir ở người suy gan từ nhẹ đến nặng.

**Tương tác thuốc**

**Ảnh hưởng của các thuốc khác tới daclatasvir:**

Các thuốc gây cảm ứng CYP3A mức độ vừa và mạnh sẽ làm giảm nồng độ daclatasvir trong huyết tương và làm giảm hiệu lực điều trị của daclatasvir. Các thuốc ức chế mạnh CYP3A (clarithromycin, itraconazol, ketoconazol, ritonavir) có thể làm tăng nồng độ daclatasvir trong huyết tương (Chi tiết cụ thể xem bảng 3).

**Ảnh hưởng của daclatasvir đến các thuốc khác:**

Daclatasvir là một chất ức chế chất vận chuyển P-glycoprotein (P-gp), vận chuyển polypeptid anion hữu cơ (OATP) 1B1 và 1B3, protein kháng ung thư vú (BCRP). Khi uống daclatasvir có thể làm tăng AUC của các thuốc là cơ chất của P-gp, OATP 1B1 hoặc 1B3, BCRP, do đó có thể làm tăng hoặc kéo dài tác dụng điều trị hoặc ADR.

**Tương tác giữa daclatasvir và các thuốc có ý nghĩa trên lâm sàng** (Xem bảng 2).



Bảng 2: Tương tác giữa daclatasvir với các thuốc có ý nghĩa lâm sàng và khuyến cáo xử trí

Nhóm thuốc Hoạt chất (dùng phối hợp với daclatasvir)	Tác động lên nồng độ thuốc ↑ (tăng), ↓ (giảm)	Khuyến cáo/ Xử trí (khi phối hợp với daclatasvir)
<b>Các thuốc kháng HIV</b>		
Thuốc ức chế protease Atazanavir + ritonavir Indinavir Nelfinavir Saquinavir	↑ Daclatasvir	Giảm liều daclatasvir tới 30 mg/ngày
Các thuốc kháng virus khác Phác đồ kháng virus có cobicistat Ví dụ: atazanavir/ cobicistat, elvitegravir/ cobicistat/emtricitabin/ tenofovir disoproxil fumarat	↑ Daclatasvir	Giảm liều daclatasvir tới 30 mg/lần/ngày
Thuốc ức chế enzym sao chép ngược non-nucleosid (NNRTI) Efavirenz Etravirin Nevirapin	↓ Daclatasvir	Tăng liều daclatasvir tới 90 mg/lần/ngày
<b>Các thuốc ức chế mạnh CYP3A (Tham khảo thêm các thuốc kháng HIV)</b>		
Ví dụ: Clarithromycin Itraconazol Ketoconazol Nefazodon Posaconazol Telithromycin Voriconazol	↑ Daclatasvir	Giảm liều daclatasvir tới 30 mg/lần/ngày khi dùng đồng thời với thuốc ức chế mạnh CYP3A
<b>Các thuốc cảm ứng trung bình CYP3A (Tham khảo thêm các thuốc kháng HIV)</b>		
Ví dụ: Bosentan Dexamethason Modafinil Nafcillin Rifapentin	↓ Daclatasvir	Tăng liều daclatasvir tới 90 mg/lần/ngày khi dùng đồng thời với thuốc cảm ứng trung bình CYP3A
<b>Các thuốc chống đông</b>		
Dabigatran etexilat mesylat	↑ Dabigatran	Không khuyến cáo phối hợp
<b>Các thuốc tim mạch</b>		
Amiodaron	Chưa rõ cơ chế ảnh hưởng với amiodaron	Không khuyến cáo dùng amiodaron cùng daclatasvir phối hợp với sofosbuvir vì có thể gây ra nhịp tim chậm trầm trọng. Nếu cần dùng phối hợp, phải theo dõi nhịp tim (xem phần Thận trọng và ADR)

Digoxin	↑ Digoxin	<i>Bệnh nhân đang dùng daclatasvir, bắt đầu dùng digoxin:</i> Dùng liều khởi đầu digoxin phù hợp thấp nhất, theo dõi nồng độ digoxin và điều chỉnh liều nếu cần thiết và tiếp tục theo dõi. <i>Bệnh nhân đang dùng digoxin, trước khi bắt đầu dùng daclatasvir:</i> Đo nồng độ digoxin trước khi khởi đầu dùng daclatasvir. Điều chỉnh giảm nồng độ digoxin bằng giảm liều đến khoảng 15 - 30% hoặc thay đổi tần suất đưa liều và tiếp tục theo dõi.
<b>Các thuốc hạ lipid huyết</b>		
Thuốc ức chế HMG-CoA reductase: Atorvastatin Fluvastatin Pitavastatin Pravastatin Rosuvastatin Simvastatin	↑ Atorvastatin ↑ Fluvastatin ↑ Pitavastatin ↑ Pravastatin ↑ Rosuvastatin ↑ Simvastatin	Theo dõi các ADR liên quan đến thuốc ức chế HMG-CoA reductase như bệnh lý cơ
<b>Các thuốc giảm đau gây nghiện/ Điều trị cai nghiện</b>		
Buprenorphin Buprenorphin/naloxon	↑ Buprenorphin ↑ Norbuprenorphin	Không cần điều chỉnh liều buprenorphin hoặc buprenorphin/naloxon, nhưng cần theo dõi lâm sàng các ADR liên quan đến buprenorphin

**Các tương tác không có ý nghĩa lâm sàng:**

Dựa trên các kết quả thử nghiệm về tương tác thuốc, ghi nhận có thay đổi về AUC của các thuốc sau nhưng không có ý nghĩa lâm sàng khi sử dụng cùng daclatasvir: cyclosporin, darunavir (kèm ritonavir), dolutegravir, escitalopram, ethinyl estradiol/norgestimat, lopinavir (kèm ritonavir), methadon, midazolam, tacrolimus, tenofovir.

Thay đổi AUC của daclatasvir nhưng không có ý nghĩa lâm sàng được ghi nhận khi dùng cùng các thuốc: cyclosporin, darunavir (kèm ritonavir), dolutegravir, escitalopram, famotidin, lopinavir (kèm ritonavir), omeprazol, sofosbuvir, tacrolimus, tenofovir.

**Ảnh hưởng của thức ăn đến hấp thu daclatasvir:** Thức ăn làm giảm hấp thu, thể hiện bằng  $C_{max}$  và  $AUC_{0-\infty}$  của daclatasvir khi uống cùng bữa ăn có nhiều mỡ và nhiều calo; nhưng nếu uống thuốc cùng bữa ăn có ít mỡ và lượng calo thấp thì không thấy ảnh hưởng đến hấp thu thuốc.

**Quá liều và xử trí**

**Triệu chứng:** Có rất ít dữ liệu về quá liều do ngẫu nhiên của daclatasvir trong các nghiên cứu lâm sàng. Trong nghiên cứu lâm sàng giai đoạn I, những người khỏe mạnh đã uống 100 mg/lần/ngày trong tối đa 14 ngày hoặc liều duy nhất lên đến 200 mg nhưng không thấy triệu chứng ADR.



**Xử trí:** Không có thuốc giải độc cho quá liều daclatasvir. Điều trị quá liều với daclatasvir bao gồm các biện pháp điều trị hỗ trợ chung, theo dõi các dấu hiệu quan trọng và theo dõi tình trạng lâm sàng của bệnh nhân. Vì daclatasvir liên kết với protein cao (> 99%), nên thăm tách máu không làm giảm đáng kể nồng độ thuốc trong huyết tương.

**Cập nhật lần cuối:** 2021.

## DACTINOMYCIN

**Tên chung quốc tế:** Dactinomycin.

**Mã ATC:** L01DA01.

**Loại thuốc:** Thuốc chống ung thư (nhóm actinomycin).

### Dạng thuốc và hàm lượng

Bột pha tiêm: 500 microgam dactinomycin để hòa tan trong 1,1 ml nước vô khuẩn để pha tiêm, không có các chất bảo quản.

### Được lực học

Dactinomycin là thuốc kháng sinh chống ung thư do *Streptomyces parvulus* và các chủng *Streptomyces* khác sinh ra. Thuốc có tác dụng kim khuẩn, nhất là với vi khuẩn Gram dương nhưng không được dùng để kháng khuẩn do có độc tính lên tế bào. Thuốc ức chế tăng sinh tế bào bằng cách tạo nên phức hợp vững bền với DNA và gây cản trở tổng hợp RNA phụ thuộc DNA. Tổng hợp protein và DNA cũng bị ức chế nhưng cần phải có nồng độ dactinomycin cao hơn so với ức chế tổng hợp RNA. Thuốc có thể tăng cường tác dụng độc tế bào của liệu pháp tia xạ. Dactinomycin cũng có tác dụng ức chế miễn dịch và có đôi chút hoạt tính làm giảm calci huyết tương tự như plicamycin.

Dactinomycin ức chế nhanh tăng sinh tế bào bình thường và tế bào ung thư và là một trong số những thuốc chống ung thư mạnh nhất được biết. Trên động vật thực nghiệm, tuyến ức, lách, và các tổ chức bạch mạch khác teo nhỏ.

### Được động học

Dactinomycin được hấp thu kém ở đường tiêu hóa. Thuốc rất kích ứng nên phải tiêm tĩnh mạch. Sau khi tiêm tĩnh mạch, dactinomycin phân bố nhanh vào các mô, có nồng độ cao ở tủy xương và các tế bào có nhân, bao gồm cả bạch cầu hạt và tế bào lympho.

Sau khi tiêm tĩnh mạch, nồng độ thuốc trong huyết tương giảm nhanh trong giờ đầu nhưng sau đó giảm chậm, nửa đời huyết tương cuối cùng vào khoảng 36 giờ. Thuốc ít bị chuyển hóa (một lượng nhỏ monolacton của thuốc được phát hiện trong nước tiểu). Thuốc được bài tiết vào nước tiểu và mật. Thuốc ít qua hàng rào máu - não nhưng qua được nhau thai. Chưa biết thuốc có được bài xuất qua sữa mẹ hay không. Khoảng 30% liều thuốc đào thải vào nước tiểu và phân trong 9 ngày; thuốc đào thải chủ yếu theo nước tiểu dưới dạng không đổi.

### Chỉ định

**U Wilms:** Dactinomycin được dùng phối hợp với các thuốc hóa trị liệu khác trong nhiều phác đồ điều trị để hỗ trợ cho phẫu thuật có kèm hoặc không kèm xạ trị ở trẻ em bị u Wilms. Không dùng đồng thời dactinomycin khi đang xạ trị. Trị liệu phụ thuộc vào giai đoạn bệnh, tế bào học khối u, tuổi của bệnh nhân, kích thước khối u.

**Sarcom cơ vân:** Dactinomycin được dùng phối hợp với các thuốc hóa trị liệu khác trong nhiều phác đồ điều trị. Trị liệu phụ thuộc vào mức độ lan tỏa của bệnh, bệnh khác, giai đoạn bệnh, tế bào học khối u.

**Sarcom Ewing:** Tuy dactinomycin vẫn được ghi dùng trong hóa trị liệu để điều trị sarcom Ewing, nhưng hiện nay ít dùng. Hóa trị liệu chuẩn hiện nay gồm có vincristin, doxorubicin, và cyclophosphamid xen kẽ với ifosfamid và etoposid.

**U lá nuôi:** Dactinomycin được dùng đơn trị liệu hoặc trong phác đồ phối hợp với etoposid, methotrexat, acid folinic, vincristin, cyclophosphamid và cisplatin.

**Ung thư tinh hoàn không phải u tinh có di căn:** Dactinomycin được dùng trong phác đồ có cyclophosphamid, bleomycin, vinblastin và cisplatin.

### Chống chỉ định

Người mẫn cảm với thuốc. Người mắc thùy đậu, zona vì có thể xảy ra bệnh toàn thân nặng, thậm chí tử vong.

### Thận trọng

Dactinomycin là thuốc có độc tính cao và chỉ số điều trị thấp nên chỉ được dùng dưới sự giám sát thường xuyên của thầy thuốc có kinh nghiệm trong liệu pháp dùng các thuốc độc tế bào và cập nhật với những tiến bộ điều trị bằng dactinomycin.

Người đang có thai cần tránh bị phơi nhiễm dactinomycin.

Phải hết sức thận trọng để tránh thuốc thoát mạch khi tiêm, cho nên thường dùng cách cho thuốc qua một ống nhánh khi truyền tĩnh mạch.

Phải đếm số lượng tiểu cầu và bạch cầu hàng ngày để phát hiện suy tủy; nếu một trong hai số lượng đó giảm nhiều, phải ngừng thuốc cho tới khi phục hồi.

Cần thông báo cho người bệnh phải đến thầy thuốc khi thấy sốt 38 °C hoặc hơn, và phải tránh xa người mắc bệnh cúm hoặc cảm lạnh (nguy cơ nhiễm khuẩn tăng).

Phải tăng cường chăm sóc miệng để giảm thiểu tác dụng viêm miệng.

Phải dùng dactinomycin thận trọng khi phối hợp với xạ trị vì hay có hồng ban sớm ở vùng da lành, niêm mạc miệng, họng; vùng chiếu tia sẫm màu, phù, bong da, phỏng nước đôi khi hoại tử. Viêm miệng, viêm lưỡi, đặc biệt thận trọng trong 2 tháng đầu sau xạ trị ở vùng bên phải để điều trị u Wilms vì đã có gan to, tăng AST (SGOT), cổ trướng ở một số người bệnh.

Thận trọng khi dùng cho trẻ em vì tỷ lệ bị ADR cao. Nhà sản xuất khuyến cáo nên dùng cho trẻ trên 6 - 12 tháng tuổi. Tác tĩnh mạch (chủ yếu ở gan) có thể gây tử vong, nhất là với trẻ dưới 4 tuổi.

Thận trọng khi dùng dactinomycin cho người cao tuổi vì có nguy cơ cao bị suy tủy. Cần rất thận trọng khi xác định liều cho người cao tuổi.

Dactinomycin có thể gây ung thư thứ phát: Bệnh bạch cầu đã gặp ở người điều trị bằng xạ trị phối hợp với thuốc chống ung thư dactinomycin.

### Thời kỳ mang thai

Dactinomycin gây quái thai và độc với bào thai. Phụ nữ trong lứa tuổi sinh đẻ phải được cảnh báo là không nên mang thai trong thời gian dùng dactinomycin. Chỉ dùng hóa liệu pháp chống ung thư cho phụ nữ đang mang thai khi tính mạng bị đe dọa hoặc khi không sử dụng được các thuốc an toàn hơn hoặc khi các thuốc khác không có tác dụng. Nếu phải dùng thuốc cho người có thai hoặc bệnh nhân có thai khi đang dùng thuốc phải thông báo cho bệnh nhân các nguy cơ lên thai.

### Thời kỳ cho con bú

Chưa rõ dactinomycin có được bài tiết vào sữa mẹ hay không. Phụ nữ dùng dactinomycin không được cho con bú vì thuốc có thể gây ADR rất nặng lên trẻ.

### Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR thông thường gồm buồn nôn và nôn, đôi khi rất nặng. Buồn nôn và nôn thường xảy ra vài giờ sau khi dùng thuốc và có thể kéo dài tới 24 giờ. Tuy nhiên, nhiều ADR của dactinomycin là do tác dụng kéo dài của thuốc. Độc tính huyết học là một trong những ADR chính, làm hạn chế liều dùng của dactinomycin và thường