

Nếu cần dùng đồng thời, cần tăng liều khởi đầu của deferasirox tới 30 mg/kg/ngày. Sau đó, điều chỉnh liều dựa trên đáp ứng lâm sàng và nồng độ ferritin huyết thanh.

**Điều chỉnh liều ở đối tượng đặc biệt:** Chưa có nghiên cứu về dùng thuốc này ở người suy gan hoặc suy thận hoặc người cao tuổi. Không có khuyến cáo điều chỉnh liều cụ thể cho các đối tượng này.

#### Tương tác thuốc

Thuốc được chuyển hóa bởi UGT1A1, thuốc ức chế vừa enzym CYP1A2 và CYP2C8.

**Tránh dùng đồng thời với:** nhôm hydroxyd, amodiaquin, theophylin, tizanidin.

**Thuốc có thể làm tăng tác dụng/độc tính của:** agomelatin, amodiaquin, các cơ chất của CYP1A2 hoặc CYP2C8, pirfenidon, repaglinid, theophylin, tizanidin.

**Thuốc có thể bị tăng nồng độ/tác dụng khi dùng đồng thời với:** thuốc chống đông máu, dẫn chất biphosphonat, corticosteroid, NSAID.

**Thuốc có thể làm giảm nồng độ/tác dụng của:** Cơ chất của CYP3A4.

**Thuốc có thể bị giảm nồng độ/tác dụng khi dùng đồng thời với:** nhôm hydroxyd, resin gắn acid mật, fosphenytoin, phenobarbital, phenytoin, rifampicin, ritonavir.

#### Quá liều và xử trí

Đã có báo cáo về quá liều sau khi dùng liều gấp 2 - 3 lần liều được kê trong vòng vài tuần. Trong 1 trường hợp xuất hiện viêm gan cận lâm sàng, các triệu chứng thoái lui sau khi ngưng thuốc. Một trường hợp khác dùng liều đơn 80 mg/kg viên pha hỗn dịch (trương đương liều 56 mg/kg với viên nén bao film) ở bệnh nhân thalassemia quá tải sắt dẫn đến các triệu chứng buồn nôn nhẹ và tiêu chảy.

Dấu hiệu cấp tính của quá liều bao gồm: Nôn, buồn nôn, đau đầu, tiêu chảy. Có thể điều trị quá liều bằng cách gây nôn hoặc rửa dạ dày kèm theo điều trị triệu chứng.

*Cập nhật lần cuối: 2017.*

## DEFERIPRON

**Tên chung quốc tế:** Deferiprone.

**Mã ATC:** V03AC02.

**Loại thuốc:** Thuốc uống chống thừa sắt bằng cơ chế chelat hóa.

#### Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 500 mg.

Dung dịch uống: 100 mg/ml.

#### Dược lực học

Deferipron là chất chelat hóa liên kết với ion sắt III tạo thành dạng phức hợp ổn định trong các điều kiện pH khác nhau. Deferipron gắn kết rất kém với các kim loại khác như đồng, nhôm, kẽm.

#### Dược động học

**Hấp thu:** Hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa. Thời gian đạt nồng độ đỉnh là 32,5 - 62,5 phút. Thức ăn làm tăng nhẹ  $T_{max}$ .

**Phân bố:** Thể tích phân bố khoảng 1,55 - 1,73 lít/kg. Liên kết protein huyết tương dưới 10%.

**Chuyển hóa:** Hơn 85% ở gan, chủ yếu bởi UGT1A6, sản phẩm chuyển hóa chính là dẫn chất 3-O-glucuronid.

**Thải trừ:** Qua thận khoảng 75 - 90% dưới dạng các sản phẩm chuyển hóa. Độ thanh thải thận khoảng 0,48 - 0,56 mg/kg/ngày.

Nửa đời thải trừ: 1 - 2,5 giờ.

#### Chỉ định

Điều trị quá tải sắt mạn tính do truyền máu, quá tải sắt mạn tính ở

bệnh nhân tan máu bẩm sinh (thalassemia) bị chống chỉ định hoặc không đáp ứng với desferioxamin.

#### Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc.

Có tiền sử mất bạch cầu hạt hoặc giảm bạch cầu trung tính tái phát.

#### Thận trọng

Có thể xảy ra nhiễm khuẩn khi dùng thuốc, có thể phải ngừng dùng thuốc.

Cần có cảnh báo thận trọng về tình trạng gây mất bạch cầu hạt hoặc giảm bạch cầu trung tính khi dùng thuốc.

Đã có báo cáo về hiện tượng giảm nồng độ kẽm khi dùng thuốc, cần theo dõi và bổ sung kẽm khi cần.

Đã có báo cáo về tăng ALT, cần theo dõi và ngừng điều trị nếu cần.

#### Thời kỳ mang thai

Đã có báo cáo về độc tính của thuốc đối với thai nhi. Cần tránh dùng cho phụ nữ mang thai. Nên dùng các biện pháp tránh thai khi dùng thuốc.

#### Thời kỳ cho con bú

Chưa có đủ thông tin về dùng thuốc khi cho con bú. Nói chung, nên tránh dùng trong khi cho con bú.

#### Tác dụng không mong muốn (ADR)

##### Thường gặp

Tiêu hóa: đau bụng, khó chịu, nôn, buồn nôn.

Giảm bạch cầu trung tính.

Tăng ALT.

Đau khớp.

Nước tiểu có màu lạ.

##### Hiếm gặp

Tim mạch: suy tim, viêm mạch toàn thân.

Da: ban Henoch-Schonlein.

Tiêu hóa: xuất huyết hậu môn.

Huyết học: mất bạch cầu hạt, giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu, giảm toàn thể huyết cầu.

Gan: xơ gan.

Miễn dịch: sốc phản vệ.

Thần kinh: xuất huyết não, viêm màng não do virus, co giật.

Thận: suy thận.

Hô hấp: thuyên tắc phổi.

Khác: suy đa tạng, nhiễm trùng huyết.

#### Hướng dẫn cách xử trí ADR

Cần theo dõi số lượng bạch cầu trung tính hàng tuần và ngừng điều trị ngay khi có giảm bạch cầu trung tính. Có thể dùng các biện pháp hỗ trợ như yếu tố kích thích sinh bạch cầu hạt. Bệnh nhân cần được khuyến đến gặp bác sĩ ngay khi có các triệu chứng sốt, đau họng, các triệu chứng giống cúm.

Các rối loạn tiêu hóa thường xảy ra khi dùng thuốc, nếu nặng, phải xem xét giảm liều.

Cần theo dõi nồng độ kẽm, nếu cần phải bổ sung kẽm.

Những bệnh nhân có ALT tăng quá cao có thể phải ngừng điều trị.

Không nên dùng quá tổng liều 100 mg/kg/ngày.

#### Liều lượng và cách dùng

##### Cách dùng

Dùng đường uống. Dùng thuốc cùng với thức ăn có thể làm giảm cảm giác buồn nôn.

##### Liều dùng

Người lớn: 25 mg/kg, 3 lần/ngày, liều tối đa 33 mg/kg, 3 lần/ngày.

Trẻ em 6 - 17 tuổi: 25 mg/kg, 3 lần/ngày, liều tối đa 100 mg/kg/ngày. Không khuyến cáo dùng cho trẻ dưới 6 tuổi.

Không có khuyến cáo điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy gan hoặc

suy thận.

Cần điều chỉnh liều thận trọng ở người cao tuổi, khởi đầu với liều thấp nhất.

### Tương tác thuốc

Các thuốc kháng acid chứa nhôm: Cần uống cách deferipron ít nhất 4 giờ.

Các chế phẩm chứa sắt, multivitamin, khoáng chất: Deferipron có thể liên kết đồng thời với nhiều ion kim loại, do đó cần uống deferipron cách các chế phẩm chứa sắt, nhôm, kẽm ít nhất 4 giờ.

Tránh dùng đồng thời với các thuốc làm giảm bạch cầu trung tính hoặc mất bạch cầu hạt. Nếu bắt buộc phải dùng, cần theo dõi chặt chẽ số lượng bạch cầu.

Deferipron chuyển hóa chủ yếu bởi uridin diphosphat glucuronosyl transferase (UGT) 1A6. Cần thận trọng khi dùng đồng thời với các thuốc ức chế UGT1A6 như diclofenac, probenecid, silymarin.

### Quá liều và xử trí

Đã có báo cáo về rối loạn thần kinh ở 2 trẻ 7 và 9 tuổi dùng liều gấp 2,5 lần liều tối đa khuyến cáo (100 mg/kg/ngày). Các rối loạn xuất hiện sau 1 hoặc 2 năm dùng thuốc và dần dần giảm đi khi ngừng dùng thuốc.

Tương tự, đã có báo cáo về 2 trẻ dùng deferipron với liều cao hơn liều khuyến cáo bị hội chứng tiểu não. Bệnh nhân thứ nhất xuất hiện triệu chứng sau 3 năm dùng thuốc. Bệnh nhân thứ hai xuất hiện triệu chứng sau 2 tháng dùng liều cao deferipron. Các triệu chứng dần dần giảm đi khi ngừng dùng thuốc.

Cập nhật lần cuối: 2017.

## DEFEROXAMIN MESILAT (Desferrioxamin mesilat)

**Tên chung quốc tế:** Deferoxamine mesilate.

**Mã ATC:** V03AC01.

**Loại thuốc:** Thuốc giải độc, chất tạo phức với sắt, nhôm.

### Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc tiêm: Lọ bột đông khô 500 mg, 2 g.

### Dược lực học

Deferoxamin được dùng như một chất hỗ trợ trong điều trị ngộ độc sắt cấp, thuốc có hiệu quả cao khi được dùng sớm. Deferoxamin tác động theo cơ chế tạo phức với sắt bằng cách liên kết các ion sắt (III) vào ba nhóm hydroxamic của phân tử. Phức hợp tạo thành là ferrioxamin, hình thành ở nhiều mô, nhưng chủ yếu là trong huyết tương. Phức hợp này bền, tan trong nước và dễ dàng bài xuất qua thận. Trên lý thuyết, 1 g deferoxamin mesilat có khả năng gắn được khoảng 85 mg sắt (dưới dạng ion sắt III), nhưng trên thực tế có lẽ không đạt được như vậy. Tuy nhiên, tốc độ tạo phức có vẻ phụ thuộc vào pH và nhanh nhất ở pH acid. Deferoxamin có ái lực cao và đặc hiệu với sắt, tác dụng chủ yếu đối với sắt dự trữ liên kết không chặt. Nghiên cứu *in vitro* cho thấy deferoxamin loại được sắt từ ferritin, hemosiderin và ở mức độ yếu hơn từ transferrin, nhưng không loại được sắt từ cytochrom hoặc hemoglobin. Tuy vậy, nồng độ sắt trong huyết tương giảm có thể còn do sắt chuyển từ máu vào các mô, điều này được quan sát thấy ở cả hai nhóm người bệnh nhiễm độc sắt kiểm chứng và nhóm được điều trị bằng deferoxamin. Deferoxamin không gây tăng bài xuất các chất điện giải và các kim loại vi lượng khác. Deferoxamin cũng tạo phức với nhôm và tăng thải trừ chất này qua thận và/hoặc có thể loại đi bằng thẩm tách. Về lý thuyết, 1 g deferoxamin mesilat có thể gắn được 41 mg nhôm.

Ngộ độc sắt mạn: Deferoxamin được sử dụng để thúc đẩy bài tiết

sắt ở những bệnh nhân thừa sắt thứ phát do truyền máu thường xuyên trong điều trị bệnh thalassemia hoặc bệnh thiếu máu mạn tính khác. Điều trị dài ngày deferoxamin có thể làm giảm sự tích tụ sắt ở gan và làm chậm hoặc ngừng tiến triển bệnh xơ gan. Điều trị dài ngày với deferoxamin dưới da cũng có thể làm giảm phát triển bệnh tim mạch gây ra bởi tình trạng quá tải sắt ở bệnh nhân thalassemia.

### Dược động học

Deferoxamin mesilat hấp thu kém qua đường tiêu hóa nhưng hấp thu nhanh khi tiêm bắp hoặc truyền dưới da. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt khoảng 30 phút sau khi tiêm bắp. Khi dùng đường toàn thân nó tạo chelat với ion sắt và nhôm tạo thành dạng ferrioxamin và aluminioxamin tương ứng. Các dạng chelat thải trừ vào nước tiểu và vào phân thông qua mật. Deferoxamin được chuyển hóa chủ yếu bởi các enzym trong huyết tương. Deferoxamin và ferrioxamin thải trừ hai pha sau khi tiêm bắp, nửa đời thải trừ pha đầu của deferoxamin là 1 giờ và ferrioxamin là 2,4 giờ, nửa đời thải trừ pha cuối của cả 2 chất là 6 giờ. Không giống sắt, deferoxamin và ferrioxamin có thể loại bỏ bằng thẩm phân máu.

### Chỉ định

Ngộ độc sắt cấp khi liều sắt có thể gây tử vong (180 - 300 mg/kg hoặc hơn tính theo sắt nguyên tố), hoặc khi nồng độ sắt trong huyết thanh > 450 - 500 microgam/dl hoặc khi có dấu hiệu ngộ độc sắt nặng trên lâm sàng (hôn mê, sốc hoặc co giật). Phải phối hợp với các biện pháp thường dùng trong ngộ độc sắt.

Thừa sắt mạn tính thứ phát do truyền máu thường xuyên trong điều trị bệnh thalassemia, thiếu máu bẩm sinh và thiếu máu khác. Không được dùng deferoxamin cho trẻ em dưới 3 tuổi khi có sắt dư ít, chỉ dùng khi làm test với deferoxamin thấy sắt bài xuất 1 mg hoặc hơn trong nước tiểu 24 giờ, hoặc nồng độ ferritin trong huyết thanh đạt tới 1 000 nanogam/ml, hoặc chờ cho trẻ tới 3 tuổi (điều trị sớm có thể làm chậm phát triển).

Chẩn đoán và điều trị nhiễm sắc tố sắt tiên phát.

Điều trị tình trạng nhiễm độc nhôm ở người suy thận (nồng độ nhôm huyết thanh > 60 microgam/lít).

### Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc.

Nhiễm khuẩn đang tiến triển.

Vô niệu.

### Thận trọng

Tiêm tĩnh mạch nhanh deferoxamin có thể gây hiện tượng da đỏ bừng, mảy đay, hạ huyết áp và sốc ở một vài người bệnh. Do vậy, nên dùng deferoxamin tiêm bắp hoặc tiêm truyền tĩnh mạch hoặc tiêm dưới da chậm.

Thuốc làm tăng nguy cơ nhiễm khuẩn, đặc biệt với *Yersinia enterocolitica* và *Y. pseudotuberculosis*. Có thể gây nhiễm khuẩn huyết. Khi có sốt, viêm ruột, ỉa chảy, đau bụng lan tỏa hoặc viêm họng, phải ngừng điều trị, làm các xét nghiệm vi khuẩn cần thiết và cho điều trị kháng sinh phù hợp. Sau khi khỏi, lại tiếp tục cho điều trị deferoxamin.

Đục thủy tinh thể có thể xảy ra (tuy hiếm gặp) ở người điều trị bằng deferoxamin dài hạn. Vì vậy, cần định kỳ kiểm tra mắt và đo thính lực 3 tháng một lần cho những người bệnh điều trị dài hạn bằng thuốc này, nhất là khi dùng liều cao trên 50 mg/kg/ngày. Nếu phát hiện có nhiễm độc ở mắt, tai, phải giảm liều hoặc tạm ngừng thuốc. Dùng deferoxamin, nhất là khi dùng liều cao có nguy cơ gây hội chứng suy thở cấp ở người lớn.

Phải thận trọng khi dùng deferoxamin cho trẻ nhỏ, nhất là dưới 3 tuổi, vì có nguy cơ làm trẻ chậm phát triển.

Trường hợp nghi có tổn thương tim do nhiễm độc sắt, vitamin C