

**Rất hiếm gặp**

Loạn nhịp tim, tăng glucose huyết, kích ứng hầu họng, co thắt phế quản nghịch thường

Phản ứng phản vệ bao gồm phù nề và phù mạch, co thắt phế quản và sốc phản vệ

**Hướng dẫn cách xử trí ADR**

Muốn tránh miệng, họng bị kích thích, nên súc miệng sau khi xịt thuốc.

Giảm liều dùng hoặc ngừng dùng.

Có thể giảm nguy cơ gây co thắt phế quản trầm trọng trở lại bằng cách điều trị phối hợp với glucocorticosteroid dạng hít.

**Liều lượng và cách dùng**

Liều dùng được tính theo salmeterol base.

**Điều trị duy trì và dự phòng hen phế quản:** Người lớn và trẻ em trên 4 tuổi dùng liều 50 microgam xịt qua miệng dạng khí dung hoặc bột khô định liều, hai lần mỗi ngày, cách nhau 12 giờ, sử dụng phối hợp với một corticoid dạng xịt.

**Ngăn ngừa co thắt phế quản do gắng sức:** Người lớn và trẻ em trên 4 tuổi dùng liều 50 microgam xịt qua miệng dạng khí dung hoặc bột khô định liều, sử dụng 30 phút trước khi hoạt động gắng sức.

Điều trị duy trì co thắt phế quản ở người bệnh tắc nghẽn mạn tính đường dẫn khí: 50 microgam (1 lần xịt) qua miệng dạng khí dung hoặc bột khô định liều, hai lần mỗi ngày, cách nhau 12 giờ. Tối đa: 1 lần xịt/lần, ngày 2 lần xịt.

**Người cao tuổi, người suy thận hoặc suy gan:** Không cần điều chỉnh liều.

**Tương tác thuốc**

**Tương tác thuốc chống chỉ định:** Do salmeterol chuyển hóa chủ yếu nhờ CYP3A4, các thuốc ức chế mạnh isozym này (ketoconazol, itraconazol, nefazodon, ritonavir, nelfinavir, saquinavir, telithromycin) có thể làm tăng các tác dụng có hại trên tim mạch của thuốc, vì vậy không được sử dụng đồng thời.

**Tương tác thuốc cần thận trọng:**

Thuốc chống trầm cảm 3 vòng hoặc ức chế monoamin oxidase làm tăng tác dụng của salmeterol trên mạch máu khi dùng đồng thời. Cần thận trọng khi sử dụng salmeterol cho các bệnh nhân đang điều trị hoặc mới ngừng điều trị bằng các thuốc này trong vòng 2 tuần.

Các thuốc chẹn beta giao cảm làm giảm tác dụng của salmeterol và ngược lại.

Salmeterol làm giảm nồng độ kali huyết tương vì vậy nên thận trọng khi sử dụng đồng thời với các thuốc cũng có tác dụng này, ví dụ như thuốc lợi tiểu quai hoặc thiazid.

**Quá liều và xử trí**

**Triệu chứng:** Sử dụng quá liều salmeterol sẽ gây ra kích thích thụ thể beta<sub>2</sub> giao cảm quá mức, với các dấu hiệu và triệu chứng như nhịp tim nhanh và/hoặc loạn nhịp tim, run, đau đầu, co cứng cơ, kéo dài khoảng QT dẫn tới loạn nhịp thất, hạ kali huyết, tăng glucose huyết. Lạm dụng salmeterol có thể gây ra cơn đau tim, thậm chí tử vong.

**Xử trí:** Khi sử dụng quá liều cần ngừng dùng thuốc và áp dụng điều trị triệu chứng thích hợp. Có thể cân nhắc sử dụng thuốc ức chế beta chọn lọc trên tim nhưng lưu ý là các thuốc này có thể gây co thắt phế quản. Chưa có đủ dữ liệu để chứng minh thẩm tách máu có mang lại lợi ích trong trường hợp quá liều salmeterol không. Cần theo dõi chức năng tim của người bệnh.

*Cập nhật lần cuối: 2018.*

**SAQUINAVIR**

**Tên chung quốc tế:** Saquinavir.

**Mã ATC:** J05AE01.

**Loại thuốc:** Thuốc kháng virus ức chế protease HIV.

**Dạng thuốc và hàm lượng**

Thuốc được dùng dưới dạng saquinavir mesilat, hàm lượng tính theo saquinavir base.

Viên nang: 200 mg.

Viên nén bao phim: 500 mg.

**Được lực học**

**Cơ chế tác dụng:** Saquinavir là một chất ức chế protease của virus được dùng kết hợp với các thuốc kháng retrovirus khác để điều trị nhiễm virus gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV). Cơ chế tác dụng đầy đủ của saquinavir trên virus chưa được rõ, nhưng được xem như một chất ức chế sao chép retrovirus, kể cả HIV-1 và HIV-2 (bằng tương tác với protease của HIV). Saquinavir tác dụng ức chế chọn lọc, cạnh tranh và có hồi phục protease của HIV, một endopeptidase có chức năng như một protein (dipeptid), có vai trò thiết yếu trong chu trình sao chép của HIV và tạo ra các virus gây nhiễm. Trong quá trình sao chép, protease HIV chia cắt các gen polypeptid của virus để tạo thành các protein thành phần. Saquinavir có cấu trúc tương tự như một “đoạn protein” nên có thể cạnh tranh và làm ảnh hưởng tới sự sao chép, ngăn chặn sự phát triển của virus. Saquinavir tác động trên cả các tế bào mới bị nhiễm và bị nhiễm lâu ngày, do nó tác động lên chu trình sao chép virus sau khi chuyển dịch mã và trước khi “lắp ráp”.

Thuốc tác dụng lên những tế bào bị nhiễm lâu ngày (như bạch cầu đơn nhân và các đại thực bào), không bị ảnh hưởng bởi các chất ức chế phiên mã ngược nhóm nucleosid như didanosin, lamivudin, stavudin hay zidovudin. Saquinavir không tác động đến chu trình sao chép của HIV ở những giai đoạn sớm, nhưng thuốc gây ảnh hưởng tới sự phát triển của HIV đã nhiễm và hạn chế sự lan truyền lây nhiễm thêm của virus. Các chất ức chế protease HIV nói chung tác động vào một giai đoạn của chu trình sao chép virus khác với các chất ức chế phiên mã ngược nucleosid (Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors - NRTIs) và các chất ức chế phiên mã ngược không phải nucleosid (NNRTIs), nên không ảnh hưởng hay cản trở nhau. Các nghiên cứu *in vitro* đã cho thấy tác dụng kháng retrovirus của NRTIs và NNRTIs là bổ trợ hay hiệp đồng. Nghiên cứu lâm sàng cũng đã cho thấy phác đồ dùng phối hợp nhiều thuốc kháng retrovirus, bao gồm saquinavir và một hoặc 2 thuốc NRTI ngăn chặn sao chép virus tốt hơn đơn trị liệu.

*In vitro*, saquinavir tác dụng trên các chủng HIV-1 đã kháng zidovudin, và có tác dụng trên chủng HIV-1 nhạy cảm mạnh hơn các thuốc kháng retrovirus nucleosid nếu tính theo phân tử lượng.

**Ảnh hưởng độc với tế bào**

Saquinavir là chất ức chế protease của virus có tính đặc hiệu cao, không gây ảnh hưởng tới các endopeptidase của người ở nồng độ điều trị. Saquinavir có ái lực rất thấp với các endopeptidase của người như renin, pepsin, gastricin, cathepsin D và E, và không ảnh hưởng tới serin, cystein hoặc metallo protease. Nghiên cứu *in vitro* cho thấy saquinavir thể hiện độc tính trên tế bào ở nồng độ cao gấp khoảng 1 000 lần nồng độ cần để có tác dụng kháng retrovirus.

**Kháng thuốc**

Đã có những báo cáo về tình trạng virus kháng thuốc. Cơ chế kháng và gây giảm nhạy cảm với saquinavir chưa được xác định đầy đủ, đột biến gen của protease HIV được cho là cơ chế kháng chính. Sự kháng chéo giữa các chất ức chế protease có khác nhau, khả năng kháng chéo giữa saquinavir và các thuốc NRTIs và NNRTIs ít xảy ra vì các thuốc này tác động trên các enzym đích khác nhau. Tuy



nhiên, nếu duy trì phác đồ điều trị ở người có virus kháng các chất ức chế protease có thể dẫn đến hiện tượng kháng chéo rộng hơn. Các chủng có nhiều đột biến phân lập *in vitro* bao gồm 48V/90M, 48V/54V/90M và 48V/84V/71V/90M.

Tình trạng virus kháng thuốc gia tăng nhanh khi dùng riêng saquinavir. Do vậy, luôn kết hợp saquinavir với các thuốc kháng retrovirus khác. Thực tế lâm sàng thường dùng saquinavir với ritonavir liều thấp, do ritonavir được coi là một chất làm tăng được động học của saquinavir (ritonavir - boosted saquinavir) và phối hợp với các thuốc kháng retrovirus khác.

#### Dược động học

**Hấp thu:** Sau khi uống, saquinavir mesilat hấp thu kém (khoảng 30%) và bị chuyển hóa mạnh ở gan. Sinh khả dụng đường uống thấp, chỉ đạt khoảng 4% khi uống thuốc sau bữa ăn giàu chất béo và thay đổi nhiều giữa các người bệnh. Khả năng hấp thu saquinavir tăng nhiều (có thể tới 2 lần) khi uống thuốc cùng với thức ăn giàu lipid. Sinh khả dụng giảm đi đáng kể nếu uống thuốc lúc đói. Sinh khả dụng của saquinavir base (trong nang mềm) cao hơn của saquinavir mesilat (trong nang cứng), do nang mềm có thêm tá dược là các chất dầu béo. Nồng độ thuốc trong huyết tương của người bệnh nhiễm HIV cao hơn ở người khỏe mạnh.

**Phân bố:** Khoảng 98% saquinavir liên kết với protein huyết tương. Thuốc được phân bố rộng rãi ở các mô, nhưng nồng độ thuốc trong dịch não - tủy không đáng kể.

**Chuyển hóa:** Thuốc được chuyển hóa nhanh qua xúc tác của hệ cytochrom P450 (đặc biệt là isoenzym CYP3A4) thành các dẫn xuất monohydroxylat và dihydroxylat không có tác dụng.

**Thải trừ:** Thuốc thải trừ chủ yếu qua phân (khoảng 88%), thải trừ rất ít qua thận (khoảng 1% qua nước tiểu dưới dạng chưa chuyển hóa). Nửa đời thải trừ khoảng 13,2 giờ.

#### Chỉ định

**Điều trị nhiễm HIV:** Phối hợp saquinavir với ritonavir liều thấp (ritonavir boosted saquinavir) và các thuốc kháng retrovirus khác điều trị cho người nhiễm HIV (typ 1) người lớn và trẻ em > 16 tuổi.

#### Chống chỉ định

Phản ứng quá mẫn trầm trọng có ý nghĩa lâm sàng: Phản ứng phản vệ, hội chứng Stevens-Johnson do saquinavir hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc gây ra.

Bệnh nhân có hội chứng khoảng QT kéo dài bẩm sinh và những người bị giảm kali huyết hoặc giảm magnezi huyết, hoặc kết hợp với các thuốc làm tăng được động học saquinavir, hoặc thuốc gây kéo dài khoảng QT, do saquinavir có ảnh hưởng trên khoảng QT.

Blốc nhĩ thất hoàn toàn (AV block) không đặt máy tạo nhịp hoặc có nguy cơ cao bị blốc hoàn toàn.

Suy gan nặng.

Dùng phối hợp saquinavir với các thuốc là cơ chất CYP3A gây tăng nồng độ thuốc trong máu dẫn đến ADR nghiêm trọng hoặc đe dọa tính mạng (xem mục Thận trọng).

**Chống chỉ định dùng đồng thời saquinavir ở người bệnh đang sử dụng các thuốc sau:**

Thuốc đối kháng  $\alpha_1$ -adrenoreceptor: alfuzosin.

Thuốc chống loạn nhịp: amiodaron, bepridil, dofetilid, flecainid, lidocain (đường toàn thân), propafenon, quinidin.

Thuốc chống trầm cảm: trazodon.

Kháng sinh: clarithromycin, erythromycin, halofantrin, pentamidin.

Thuốc chống lao: rifampin.

Thuốc chống loạn thần: lurasidon, clozapin, haloperidol, pimozid, sertindol, ziprasidon, các phenothiazin (clorpromazin, mesoridazin,

thioridazin).

Chiết xuất ergot: dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin, methylergonovin.

Thuốc chống HIV-1 nhóm ức chế protease: atazanavir.

Thuốc ức chế HMG-CoA reductase: lovastatin, simvastatin.

Thuốc ức chế miễn dịch: tacrolimus.

Thuốc ức chế enzym sao chép ngược non-nucleosid (NNRTI): rilpivirin (sử dụng đồng thời hoặc giai đoạn nghỉ thuốc khi chuyển từ rilpivirin sang saquinavir ít hơn 2 tuần là chống chỉ định).

Thuốc ức chế enzym PDE5: sildenafil.

Thuốc an thần/gây ngủ: triazolam, midazolam dạng uống. Thuốc

ức chế tyrosinekinase: dasatinib, sunatinib.

Các thuốc là cơ chất CYP3A: disopyramid, quinin.

#### Thận trọng

**Saquinavir bắt buộc phải phối hợp với ritonavir liều thấp** và không khuyến cáo phối hợp với cobicistat (do cobicistat có cùng tác dụng với ritonavir trên CYP3A).

**Nguy cơ ADR nghiêm trọng do tương tác thuốc:** Khi sử dụng saquinavir/ritonavir là thuốc ức chế CYP3A, nếu phối hợp với thuốc chuyển hóa bởi CYP3A sẽ làm tăng nồng độ thuốc phối hợp. Nếu đang điều trị saquinavir/ritonavir mà dùng thêm thuốc ức chế hoặc cảm ứng CYP3A có thể làm tăng hoặc giảm nồng độ saquinavir/ritonavir. Tương tác này có thể dẫn tới: ADR nghiêm trọng trên lâm sàng có thể đe dọa tính mạng hoặc tử vong; tăng các ADR có ý nghĩa lâm sàng do tăng cao nồng độ saquinavir/ritonavir; hoặc mất tác dụng điều trị của saquinavir/ritonavir và có thể phát triển chủng kháng thuốc. Do đó cần xem xét kỹ thông tin đầy đủ về các thuốc dùng phối hợp trước khi chỉ định. Nếu có ADR trầm trọng xảy ra, phải ngừng ngay saquinavir/ritonavir.

**Khoảng PR kéo dài:** Saquinavir/ritonavir làm kéo dài khoảng PR phụ thuộc liều. Những người bệnh có nguy cơ bất thường dẫn truyền trong tim như: các bệnh lý cấu trúc tim, tiền sử bất thường dẫn truyền tim, bệnh cơ tim, thiếu máu cơ tim. Cần theo dõi điện tâm đồ thường xuyên, ngừng saquinavir/ritonavir nếu có loạn nhịp tim, khoảng QT hoặc PR kéo dài ở mức có ý nghĩa lâm sàng.

Chưa có đánh giá tác động lên khoảng PR khi dùng saquinavir/ritonavir phối hợp với các thuốc có nguy cơ làm PR kéo dài (các thuốc chẹn kênh calci, thuốc chẹn beta-adrenergic, digoxin, atazanavir), do đó khi phối hợp saquinavir/ritonavir với các thuốc này cần thận trọng và theo dõi chặt chẽ.

**Phối hợp saquinavir/ritonavir với các thuốc kháng retrovirus khác:** Cần phải đọc kỹ thông tin các thuốc dự kiến dùng phối hợp để sử dụng liều phù hợp cũng như theo dõi nguy cơ các ADR liên quan.

**Khoảng QT kéo dài:** Saquinavir/ritonavir gây khoảng QT kéo dài phụ thuộc liều. Có thể gặp xoắn đỉnh tuy hiếm. Tránh sử dụng saquinavir/ritonavir cho người bệnh có hội chứng QT dài. Theo dõi điện tâm đồ thường xuyên cho người bệnh suy tim sung huyết, loạn nhịp tim, suy gan và rối loạn điện giải. Điều chỉnh tình trạng giảm kali, giảm magnezi huyết trước khi bắt đầu dùng saquinavir/ritonavir và định kỳ xét nghiệm điện giải trong quá trình điều trị. Không sử dụng saquinavir/ritonavir phối hợp với thuốc vừa làm tăng saquinavir trong huyết tương, vừa làm QT kéo dài. Cần phải đọc kỹ thông tin các thuốc dự kiến dùng phối hợp để sử dụng liều phù hợp cũng như theo dõi nguy cơ các phản ứng bất lợi liên quan. (Xem thêm phần Chống chỉ định và Tương tác thuốc).

Người bệnh điều trị ban đầu bằng saquinavir/ritonavir cần làm điện tâm đồ và nếu QT > 450 mili giây thì không dùng saquinavir/ritonavir. Những người bệnh chưa từng điều trị, với liều chuẩn



saquinavir/ritonavir 1 000/100 mg nguy cơ QT kéo dài rất lớn, nên ban đầu chỉ dùng liều saquinavir/ritonavir 500/100 mg, 2 lần/ngày trong 7 ngày, sau đó mới dùng liều chuẩn. Nếu QT trước điều trị < 450 mili giây thì cần làm điện tâm đồ sau 10 ngày điều trị. Ngừng saquinavir/ritonavir nếu người bệnh có khoảng QT > 20 mili giây so với trước điều trị.

Trong trường hợp cần phải điều trị saquinavir/ritonavir phối hợp với thuốc có nguy cơ làm QT kéo dài thì sự phối hợp thuốc này chỉ áp dụng khi không có lựa chọn khác sau khi đã cân nhắc lợi ích và nguy cơ. Trước điều trị cần làm điện tâm đồ, nếu QT > 450 mili giây không được điều trị phối hợp, nếu QT < 450 mili giây thì phải làm điện tâm đồ sau 3 - 4 ngày điều trị. Nếu thấy QT tăng > 20 mili giây so với trước điều trị thì phải xem xét ngừng saquinavir/ritonavir hoặc ngừng thuốc điều trị phối hợp hoặc cả 2. Cần có tư vấn của chuyên gia tim mạch nếu ngừng thuốc được xem xét trên cơ sở điện tâm đồ.

**Đái tháo đường/tăng đường huyết:** Điều trị bằng thuốc ức chế protease có thể làm khởi phát bệnh đái tháo đường, đợt cấp ở người có tiền sử đái tháo đường, tăng đường huyết. Một số người bệnh phải bắt đầu dùng thuốc hoặc hiệu chỉnh liều insulin hay thuốc uống giảm đường huyết để điều trị tình trạng này. Có thể có nhiễm toan ceton. Có trường hợp ngừng thuốc nhưng tình trạng tăng đường huyết vẫn kéo dài. Tuy nhiên biến cố này được báo cáo tự nguyện trong thực hành lâm sàng nên chưa có dữ liệu về tần suất hoặc thiết lập mối liên quan giữa biến cố và thuốc ức chế protease.

**Suy gan:** Tính an toàn và hiệu quả của saquinavir/ritonavir ở những người bệnh có bệnh gan vẫn chưa được thiết lập, do đó phải sử dụng thận trọng. Chống chỉ định ở người suy gan nặng. Thận trọng trong điều trị cho người bệnh viêm gan B và C mạn tính và các bệnh gan khác vì bệnh gan có thể nặng lên, hoặc tăng áp lực tĩnh mạch cửa hoặc có những ADR nghiêm trọng và đe dọa tính mạng. Nếu thấy bệnh gan nặng lên cần phải ngừng thuốc ngay.

**Bệnh ưa chảy máu (Hemophilia):** Có thể bị tăng chảy máu trong khi dùng thuốc ức chế protease (bao gồm cả tụ máu dưới da tự phát, chảy máu trong ổ khớp) ở người bị bệnh ưa chảy máu typ A và B. Một số người bệnh đã được bổ sung thêm yếu tố VIII và trong một số trường hợp vẫn có thể tiếp tục hoặc dùng lại thuốc ức chế protease. Cơ chế còn chưa rõ. Cần thông báo cho người bệnh biết khả năng bị tăng chảy máu.

**Rối loạn chuyển hóa lipid và rối loạn phân bố mỡ:** Rối loạn chuyển hóa glucid - lipid, tăng triglycerid huyết có nguy cơ dẫn đến viêm tụy, tăng cholesterol máu. Cần xét nghiệm lipid máu trước điều trị và theo dõi định kỳ, các rối loạn lipid máu có thể cần điều trị lâm sàng. Bất thường phân bố mỡ thể hiện bằng béo bụng, béo phần vai, vú to và hội chứng Cushing. Chưa rõ cơ chế của những rối loạn này.

**Rối loạn dung nạp lactose:** Trong trường hợp viên nén có chứa tá dược lactose monohydrat, không khuyến cáo cho những người rối loạn dung nạp galactose, thiếu lactase hoặc rối loạn hấp thu glucose - galactose.

**Hội chứng phục hồi miễn dịch:** Xảy ra ở những người bệnh điều trị phối hợp thuốc kháng virus, bao gồm saquinavir/ritonavir. Trong giai đoạn đầu điều trị phối hợp thuốc kháng virus, hệ miễn dịch sẽ có đáp ứng bằng xuất hiện phản ứng viêm hoặc nhiễm trùng cơ hội (như nhiễm *M. avium*, cytomegalovirus, viêm phổi do *Pneumocystis jirovecii* hoặc bệnh lao). Các bệnh tự miễn (như bệnh Basedow, viêm đa cơ, hội chứng Guillain Barré) có thể xảy ra nhưng thời gian xuất hiện khác nhau giữa các người bệnh và có thể khởi phát

sau khi bắt đầu điều trị nhiều tháng.

**Kháng thuốc/kháng chéo:** Xuất hiện ở nhiều mức độ khác nhau, nếu điều trị saquinavir/ritonavir kéo dài mà không ức chế được virus thì có thể làm tăng kháng chéo với các thuốc ức chế protease khác.

**Suy thận:** Cần thận trọng khi sử dụng saquinavir/ritonavir với người bị suy thận nặng, mặc dù thuốc ít đào thải theo đường nước tiểu.

**Trẻ em:** Chưa xác định được độ an toàn và hiệu quả dùng saquinavir cho trẻ < 16 tuổi.

**Người > 60 tuổi:** Kinh nghiệm điều trị saquinavir ở người > 60 tuổi còn hạn chế. Người cao tuổi có thể nguy cơ tăng khoảng QT hoặc PR do thuốc.

**Hoại tử xương:** Xảy ra với người sử dụng thuốc kháng virus phối hợp kéo dài, mặc dù biểu hiện này do đa yếu tố (sử dụng corticoid, uống rượu, ức chế miễn dịch nặng, cân nặng cơ thể cao). Người bệnh cần được cảnh dạn đến khám nếu thấy đau nhức khớp, cứng khớp hoặc khó vận động.

**Tương tác với thuốc ức chế HMG-CoA reductase:** Cần thận trọng khi sử dụng saquinavir/ritonavir phối hợp với atorvastatin (thuốc được chuyển hóa bởi CYP3A4), nếu cần phối hợp phải giảm liều atorvastatin. Nếu cần chỉ định phối hợp với thuốc ức chế HMG-CoA reductase thì pravastatin và fluvastatin là lựa chọn được khuyến cáo và được theo dõi cẩn thận.

**Thuốc uống tránh thai:** Nếu dùng phối hợp saquinavir/ritonavir với thuốc tránh thai sẽ làm giảm nồng độ ethinyl estradiol, do đó cần sử dụng phương pháp tránh thai khác thay thế hoặc hỗ trợ.

**Glucocorticoid:** Không khuyến cáo sử dụng saquinavir cùng với glucocorticoid (fluticason hoặc glucocorticoid khác là chất chuyển hóa bởi CYP3A4) trừ khi lợi ích điều trị lớn hơn nguy cơ tác dụng của corticoid lên toàn thân, bao gồm hội chứng Cushing và ức chế thượng thận.

#### Thời kỳ mang thai

Nghiên cứu trên động vật cho thấy, không có ảnh hưởng trực tiếp hay gián tiếp đến bào thai.

Dữ liệu về ảnh hưởng của saquinavir trên phụ nữ mang thai còn hạn chế, dị tật bẩm sinh và các rối loạn khác hiếm gặp ở phụ nữ mang thai dùng saquinavir phối hợp với các thuốc kháng virus khác, nhưng các dữ liệu hiện có chưa đầy đủ để xác định nguy cơ cho thai nhi. Tránh dùng saquinavir cho phụ nữ mang thai, trừ khi lợi ích điều trị cho người mang thai lớn hơn nguy cơ cho thai nhi.

#### Thời kỳ cho con bú

Chưa có dữ liệu liên quan đến saquinavir có bài tiết vào sữa mẹ, ảnh hưởng lên trẻ bú mẹ hoặc ảnh hưởng lên sự tiết sữa hay không. Phụ nữ nhiễm HIV nên ngừng cho con bú khi dùng saquinavir do các nguy cơ: lây nhiễm sang con (ở trẻ HIV âm tính), phát triển tính kháng thuốc của virus ở trẻ HIV dương tính và ADR của thuốc với trẻ bú mẹ như ở người lớn.

#### Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các ADR hay gặp như khoảng QT kéo dài và khoảng PR kéo dài đã được trình bày chi tiết trong mục Thận trọng.

Saquinavir nói chung được dung nạp tốt. Những ADR chủ yếu gặp trên lâm sàng, loại trừ phản ứng do tương tác của thuốc dùng đồng thời, hay gặp ở đường tiêu hóa như ỉa chảy, khó chịu, buồn nôn.

#### Thường gặp

Toàn thân: mệt mỏi, yếu cơ, sốt, suy nhược.

Da: nổi mẩn, ngứa, phản ứng quá mẫn, rụng tóc, khô da, chàm, teo mỡ, mày đay, tăng tiết mồ hôi, trướng cá.

Hô hấp: khó thở, ho.



Thần kinh: nhức đầu, chóng mặt, viêm dây thần kinh ngoại biên, tê đầu chi, dị cảm, thay đổi tính khí, đãng trí, trầm cảm, mất điều hòa vận động, giảm khả năng tình dục, rối loạn giấc ngủ.

Tiêu hóa: ỉa chảy, buồn nôn, nôn, loét niêm mạc miệng, khô miệng, khô môi, chán ăn hoặc tăng cảm giác thèm ăn, đau bụng, trướng bụng, táo bón, phân lỏng.

Cơ - xương - khớp: đau cơ, đau khớp, co cơ, viêm đa khớp.

Chuyển hóa: tăng cholesterol, tăng LDL, tăng triglycerid, đại tháo đường, tăng glucose máu.

Rối loạn sinh học: tăng creatinin phosphokinase, tăng phosphatase kiềm, tăng ALT và AST, rối loạn điện giải (kali, calci, phosphat), giảm bạch cầu, giảm số lượng lympho, giảm tiểu cầu, giảm hemoglobin, tăng bilirubin máu tăng amylase máu, tăng creatinin máu.

#### *Ít gặp*

Mắt: rối loạn thị lực.

Da: hội chứng Stevens-Johnson, viêm da bong nước.

Tiêu hóa: viêm tụy (có thể gây tử vong).

Gan mật: viêm gan, vàng da.

Thần kinh: mất ngủ, buồn ngủ, co giật. lo âu, giảm cảm giác vị giác, đau cơ.

Rối loạn sinh học: giảm bạch cầu trung tính.

Thận: suy thận.

Chuyển hóa: rối loạn phân bố mỡ.

#### *Hiếm gặp*

Thận: sỏi thận.

Máu: rối loạn về máu, thiếu máu tan máu cấp tính, nhiễm ceton - acid.

Viêm cơ, tiêu cơ vân.

### **Hướng dẫn cách xử trí ADR**

Không có thuốc đối kháng để điều trị đặc hiệu, chủ yếu là điều trị triệu chứng. Nếu xảy ra nhiễm độc nặng trong khi đang điều trị, phải ngừng thuốc ngay cho tới khi xác định được nguyên nhân, hoặc cho tới khi hết nhiễm độc. Sau đó, cần cân nhắc để dùng lại saquinavir hoặc chọn một thuốc ức chế protease khác thay thế cho saquinavir. (Xem thêm phần Thận trọng và Tương tác thuốc).

### **Liều lượng và cách dùng**

#### **Cách dùng**

Saquinavir luôn được dùng kết hợp với ritonavir liều thấp để ức chế chuyển hóa saquinavir nhằm làm tăng nồng độ saquinavir huyết tương.

Saquinavir được dùng dưới dạng uống và uống cùng ritonavir.

Uống thuốc vào bữa ăn hoặc trong vòng 2 giờ sau khi ăn.

Những người bệnh không nuốt được viên thuốc: Tháo viên nang, đổ thuốc vào 1 cái cốc, trộn với 15 ml sirô đường, 15 ml sirô sorbitol hoặc 3 thìa mút. Trộn kỹ trong vòng 30 - 60 giây rồi uống, có thể để ở nhiệt độ phòng.

#### **Liều dùng**

Được tính theo saquinavir base.

*Liều thường dùng cho người lớn và trẻ em > 16 tuổi:* 1 g/lần, 2 lần/ngày, dùng đồng thời với ritonavir 100 mg/lần, 2 lần/ngày; phối hợp với các thuốc kháng virus khác.

*Liều điều trị khởi đầu cho người bệnh chưa từng điều trị:* 500 mg/lần, 2 lần/ngày và ritonavir 100 mg/lần, 2 lần/ngày; phối hợp với các thuốc kháng virus khác trong 7 ngày đầu. Sau 7 ngày đầu 1 000 mg/lần, 2 lần/ngày và ritonavir 100 mg/lần, 2 lần/ngày; phối hợp với các thuốc kháng virus khác.

*Người bệnh chuyển từ phác đồ điều trị bằng thuốc ức chế protease khác phối hợp ritonavir hoặc thuốc ức chế enzym sao chép ngược non-nucleosid (NNRTI) (trừ delavirdin, rilpivirin) sang phác đồ có saquinavir/ritonavir mà không có thời gian nghỉ thuốc (wash-out period) nên bắt đầu bằng liều thường dùng: 1 000 mg/lần, 2 lần/ngày, dùng đồng thời với ritonavir 100 mg/lần, 2 lần/ngày. Nếu người bệnh chuyển từ phác đồ có delavirdin nên bắt đầu bằng 500 mg/lần, 2 lần/ngày và ritonavir 100 mg/lần, 2 lần/ngày trong 7 ngày đầu.*

Nếu phác đồ đã có ritonavir 100 mg/lần, 2 lần/ngày, thì không bỏ sung thêm liều ritonavir.

Không cần điều chỉnh liều cho những người bệnh bị suy giảm chức năng gan, thận mức độ nhẹ và vừa. Tuy nhiên cần thận trọng và theo dõi chặt chẽ khi sử dụng thuốc cho những đối tượng này (xem thêm mục Thận trọng).

Không khuyến cáo liều điều trị cho trẻ em < 16 tuổi do chưa xác định được tính an toàn và tác dụng ở nhóm tuổi này.

*Phòng lây nhiễm HIV sau phơi nhiễm do nghề nghiệp:* Liều saquinavir 1 g/lần, 2 lần/ngày và ritonavir 100 mg/lần, 2 lần/ngày, kết hợp với 2 thuốc nhóm nucleosid, điều trị trong 4 tuần. Phải dùng thuốc sớm nhất khoảng vài giờ sau khi phơi nhiễm.

*Phòng lây nhiễm HIV sau phơi nhiễm khác:* Liều saquinavir 1 g/lần, 2 lần/ngày và ritonavir 400 mg/lần, 2 lần/ngày, kết hợp với 2 thuốc nhóm nucleosid, điều trị trong 4 tuần.

### **Tương tác thuốc**

Hầu hết các tương tác được ghi nhận trong nghiên cứu saquinavir không phối hợp với ritonavir. Do dữ liệu nghiên cứu về tương tác với các thuốc trong phác đồ phối hợp saquinavir/ritonavir còn hạn chế, vì vậy khi kê đơn trong phác đồ phối hợp saquinavir/ritonavir cần tham khảo thông tin kê đơn về tương tác của ritonavir với các thuốc khác.

*Ảnh hưởng của saquinavir/ritonavir đến các thuốc khác:* Saquinavir/ritonavir ức chế CYP3A do đó làm tăng đáng kể nồng độ các thuốc được chuyển hóa bởi CYP3A. Các thuốc có tương tác nghiêm trọng hoặc đe dọa tính mạng được trình bày trong phần

### **Chống chỉ định**

*Các thuốc ảnh hưởng đến saquinavir/ritonavir:* Saquinavir được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP3A, thêm vào đó saquinavir còn là cơ chất của P-glycoprotein (P-gp), nên những thuốc ảnh hưởng đến CYP3A và/hoặc P-gp có thể làm thay đổi dược động học của saquinavir. Các thuốc gây cảm ứng CYP3A sẽ làm giảm nồng độ saquinavir trong huyết tương và làm giảm hiệu lực điều trị. Ngược lại, dùng đồng thời saquinavir với những thuốc ức chế hệ enzym này có thể gây tăng nồng độ saquinavir.

*Các thuốc kéo dài khoảng QT hoặc PR:* Vì khoảng QT hay PR kéo dài phụ thuộc vào liều saquinavir, nên khoảng QT, PR có thể bị kéo dài thêm nếu dùng saquinavir đồng thời với các thuốc cũng có tác dụng tương tự (các thuốc chống loạn nhịp nhóm IA và III, các thuốc an thần, thuốc chống trầm cảm, kháng histamin, các chất ức chế phosphodiesterase typ 5) có thể dẫn tới rối loạn nhịp thất, xoắn đỉnh.

*Tương tác của saquinavir/ritonavir với các nhóm thuốc có ý nghĩa trên lâm sàng* được trình bày dưới đây:



| Nhóm thuốc/<br>hoạt chất<br>(dùng phối hợp với saquinavir/ritonavir) |   | Tác động lên nồng độ<br>saquinavir hoặc thuốc<br>đồng kèm<br>↑ (tăng) ↓ (giảm)<br>↔ (không ảnh hưởng) | Khuyến cáo/xử trí<br>(khi phối hợp với saquinavir/ritonavir)   |
|--|---|---|--|
| <b>Các thuốc kháng HIV</b>   |   |   |  |
| <b>NNRTI</b>   | Rilpivirin  | ↑ Rilpivirin  | Chống chỉ định phối hợp hoặc chuyển từ rilpivirin sang saquinavir/ritonavir mà thời gian nghỉ thuốc < 2 tuần.                                  |
|  | Delavirdin  | ↑ Saquinavir  | Không khuyến cáo phối hợp.<br>Cần theo dõi chức năng gan nếu cần phối hợp.   |
|  | Efavirenz<br>Nevirapin  | ↑ Saquinavir<br>↔ Efavirenz   | Không khuyến cáo phối hợp.   |
| <b>Thuốc ức chế<br/>HIV1 protease</b>                                | Atazanavir  | ↑ Saquinavir<br>↑ Ritonavir<br>↑ Atazanavir   | Chống chỉ định phối hợp (do nguy cơ rối loạn nhịp tim gây đe dọa tính mạng).   |
|  | Indinavir   | ↑ Saquinavir<br>↑ Indinavir   | Không khuyến cáo phối hợp.<br>Tăng nồng độ indinavir gây sỏi thận.   |
|  | Lopinavir/ritonavir   | ↔ Saquinavir<br>↔ Lopinavir<br>↓ Ritonavir  | Khuyến cáo phối hợp saquinavir 1 000 mg + lopinavir/ritonavir 400/100 mg, 2 lần/ngày.<br>Thận trọng vì nguy cơ tăng khoảng QT hoặc PR kéo dài. |
|  | Nelfinavir  | ↑ Saquinavir  | Không khuyến cáo phối hợp.   |
|  | Tipranavir/ritonavir  | ↓ Saquinavir  | Không khuyến cáo phối hợp.   |
| <b>Đối kháng HIV-1<br/>CCR5</b>                                      | Maraviroc   | ↑ Maraviroc   | Maraviroc 150 mg, 2 lần/ngày nếu cần phối hợp saquinavir/ritonavir.  |
| <b>Đối kháng alpha<sub>1</sub>-<br/>adrenoreceptor</b>               | Alfuzosin   | ↑ Alfuzosin   | Chống chỉ định (nguy cơ rối loạn nhịp tim trầm trọng hoặc hạ huyết áp).  |
| <b>Các nhóm thuốc khác</b>   |   |   |  |
| <b>Thuốc chống loạn<br/>nhịp tim</b>                                 | Amiodaron<br>Bepidil<br>Dofetilid<br>Flecainid<br>Lidocain đường<br>toàn thân<br>Propafenon<br>Quinidin | ↑ Amiodaron<br>↑ Bepidil<br>↑ Dofetilid<br>↑ Flecainid<br>↑ Lidocain<br>↑ Propafenon<br>↑ Quinidin    | Chống chỉ định phối hợp vì nguy cơ đe dọa tính mạng do loạn nhịp tim.  |
|  | Ibutilid<br>Sotalol   | (Chưa có thông tin đầy đủ)  | Không khuyến cáo phối hợp do nguy cơ cộng hợp kéo dài khoảng QT hoặc khoảng PR.  |
| <b>Thuốc chống đông</b>  | Warfarin  | ↑ Warfarin  | Theo dõi INR khi phối hợp vì tăng nồng độ warfarin.  |
| <b>Thuốc chống<br/>co giật</b>                                       | Carbamazepin<br>Phenobarbital<br>Phenytoin  | ↓ Saquinavir  | Saquinavir có thể bị giảm tác dụng, không khuyến cáo dùng phối hợp.  |
| <b>Thuốc chống<br/>trầm cảm</b>                                      | Trazodon  | ↑ Trazodon  | Chống chỉ định phối hợp (vì tăng nồng độ trazodon có thể dẫn tới đe dọa tính mạng do loạn nhịp tim).   |
|  | Nefazodon   | ↑ Saquinavir  | Sử dụng thận trọng vì có thể loạn nhịp tim, cần theo dõi độc tính của saquinavir.  |
| <b>Thuốc chống trầm<br/>cảm 3 vòng</b>                               | Amitriptylin<br>Clomipramin<br>Imipramin<br>Maprotilin  | ↑ Amitriptylin<br>↑ Clomipramin<br>↑ Imipramin<br>↑ Maprotilin  | Cần theo dõi nồng độ các thuốc chống trầm cảm 3 vòng.  |
| <b>Thuốc chống nấm</b>   | Ketoconazol   | ↔ Saquinavir<br>↔ Ritonavir<br>↑ Ketoconazol  | Tăng nồng độ ketoconazol, do đó liều ketoconazol khuyến cáo < 200 mg/ngày.   |
|  | Itraconazol   | ↑ Itraconazol<br>↑ Saquinavir   | Theo dõi độc tính saquinavir, nguy cơ rối loạn nhịp tim.   |
| <b>Thuốc trị gout</b>  | Colchicin   | ↑ Colchicin   | Không dùng đồng thời cho người bệnh suy chức năng thận, điều chỉnh giảm liều colchicin cho người bệnh chức năng thận bình thường.              |

|  |   |  |   |
|--|---|--|---|
| <b>Kháng sinh và thuốc kháng sốt rét</b>                       | Clarithromycin<br>Erythromycin<br>Halofantrin<br>Pentamidin   | ↑ Clarithromycin<br>↑ Erythromycin<br>↑ Halofantrin<br>↔ Pentamidin  | Chống chỉ định phối hợp.  |
|  | Streptogramin<br>(Quinupristin/<br>dalfopristin)  | ↑ Saquinavir   | Sử dụng thận trọng và theo dõi độc tính saquinavir, nguy cơ rối loạn nhịp tim.  |
|  | Fusidic Acid  | ↑ Saquinavir ↑ Fusidic Acid<br>↑ Ritonavir   | Không khuyến cáo phối hợp do tăng độc tính với cả các thuốc phối hợp.   |
| <b>Các thuốc chống lao và Mycobacteria</b>                     | Rifabutin<br>Dapson   | ↔ Saquinavir<br>↑ Rifabutin<br>↔ Ritonavir<br>↑ Dapson   | Không hiệu chỉnh liều saquinavir/ritonavir. Giảm liều rifabutin đến ít nhất 75% liều và theo dõi nồng độ rifabutin, chức năng gan, bạch cầu trung tính.<br>Không khuyến cáo dùng dapson phối hợp.   |
|  | Rifampicin  | ↑ Rifampicin   | Chống chỉ định phối hợp do nguy cơ độc tính nặng với gan.   |
| <b>Thuốc chống loạn thần</b>                                   | Quetiapin   | ↑ Quetiapin  | Tránh phối hợp, nếu cần phối hợp phải giảm 1/6 liều quetiapin.  |
|  | Lurasidon   | ↑ Lurasidon  | Chống chỉ định phối hợp.  |
|  | Clozapin<br>Haloperidol Pimozid<br>Sertindol Ziprasidon<br>Phenothiazin<br>(Chlorpromazin<br>mesoridazin-thi-oridazin)          | ↑ Clozapin<br>↑ Haloperidol<br>↑ Pimozid<br>↑ Ziprasidon<br>↑ Chlorpromazin<br>↑ Mesoridazin<br>↑ Sertindol<br>↑ Thioridazin | Chống chỉ định phối hợp vì nguy cơ đe dọa tính mạng do loạn nhịp tim.   |
| <b>Benzodiazepin</b>   | Triazolam<br>Midazolam dạng uống  | ↑ Midazolam<br>↑ Triazolam   | Chống chỉ định phối hợp, nguy cơ đe dọa tính mạng.  |
|  | Alprazolam Clorazepat<br>Diazepam<br>Flurazepam   | ↑ Benzodiazepin  | Theo dõi tác dụng của các benzodiazepin. Giảm liều benzodiazepin.   |
|  | Midazolam dạng tiêm<br>tĩnh mạch  | ↑ Midazolam  | Theo dõi nguy cơ ức chế thần kinh hoặc ức chế hô hấp kéo dài, xem xét giảm liều midazolam.  |
| <b>Thuốc chẹn kênh calci</b>                                   | Diltiazem Felodipin<br>Nifedipin Nicardipin<br>Nimodipin<br>Verapamil Amlodipin<br>Nisoldipin Isradipin                         | Tăng nồng độ các thuốc chẹn kênh calci   | Theo dõi chặt chẽ người bệnh.   |
| <b>Corticosteroid (dùng toàn thân, hít, dùng cho mũi, mắt)</b> | Betamethason<br>Budesonid<br>Ciclesonid<br>Dexamethason<br>Fluticason<br>Methylprednison<br>Mometason Prednison<br>Triamcinolon | ↓ Saquinavir<br><br>↑ Corticosteroid   | Saquinavir/ritonavir phối hợp dexamethason và corticosteroid đường toàn thân là thuốc cảm ứng CYP3A sẽ làm giảm hiệu lực điều trị và phát sinh chủng kháng saquinavir. Nên thay thế bằng corticosteroid khác.<br>Nguy cơ hội chứng Cushing và ức chế thượng thận. Thay thế bằng beclomethason và prednison (ít bị ảnh hưởng bởi CYP3A), đặc biệt trong sử dụng dài hạn. |
| <b>Các digitalis, glycosid</b>                                 | Digoxin   | ↑ Digoxin<br>(Tăng nồng độ digoxin ở phụ nữ cao hơn nam giới)  | Thận trọng khi phối hợp, theo dõi nồng độ digoxin và giảm liều digoxin.   |
| <b>Thuốc đối kháng endothelin receptor</b>                     | Bosentan  | ↑ Bosentan   | Nếu người bệnh đang dùng saquinavir/ritonavir từ 10 ngày trở lên: Liều bosentan khởi đầu 62,5 mg/ngày hoặc tùy theo dung nạp từng người.<br>Nếu người bệnh đang dùng bosentan: Ngừng bosentan ít nhất 36 giờ trước khi phối hợp với saquinavir/ritonavir.   |



|  |   |  |   |
|--|---|--|---|
| <b>Dẫn chất Ergot</b>                      | Dihydroergotamin<br>Ergonovin Ergotamin<br>Methylegonovin | ↑ Dihydroergotamin<br>↑ Ergonovin<br>↑ Ergotamin<br>↑ Methylegonovin | Chống chỉ định phối hợp do nguy cơ đe dọa tính mạng do độc tính của dẫn chất Ergot với mạch ngoại biên: Co thắt mạch ngoại vi và thiếu máu chi và các mô khác.  |
| <b>Thảo dược</b>                           | Cỏ St. John ( <i>Hypericum perforatum</i> )               | ↓ Saquinavir   | Không phối hợp vì làm mất tác dụng trên virus và phát sinh chủng kháng saquinavir hoặc các thuốc ức chế protease khác.  |
|  | Viên tỏi  | ↓ Saquinavir   | Không phối hợp vì viên tỏi làm giảm tăng chuyển hóa saquinavir gây giảm tác dụng điều trị.  |
| <b>Thuốc ức chế HMG-CoA reductase</b>      | Lovastatin Simvastatin                                    | ↑ Lovastatin<br>↑ Simvastatin  | Chống chỉ định vì nguy cơ tiêu cơ vân.  |
|  | Atorvastatin  | ↑ Atorvastatin   | Tăng liều atorvastatin cẩn thận, sử dụng liều thấp nhất có thể và không quá 20 mg/ngày.<br>Theo dõi cẩn thận các triệu chứng bệnh lý cơ (yếu cơ, đau cơ, tăng creatine kinase).   |
| <b>Thuốc ức chế miễn dịch</b>              | Tacrolimus  | ↑ Tacrolimus   | Chống chỉ định phối hợp vì nguy cơ đe dọa tính mạng do loạn nhịp tim.   |
|  | Cyclosporin Rapamycin                                     | ↑ Cyclosporin<br>↑ Rapamycin   | Khuyến cáo giám sát nồng độ điều trị của thuốc ức chế miễn dịch khi phối hợp.   |
| <b>Cường beta dạng hít</b>                 | Salmeterol  | ↑ Salmeterol   | Không khuyến cáo phối hợp do nguy cơ tác dụng bất lợi trên tim mạch của salmeterol: Đánh trống ngực, nhịp nhanh xoang.  |
| <b>Thuốc giảm đau gây nghiện</b>           | Methadon  | ↓ Methadon   | Sử dụng thận trọng vì cần tăng liều methadon và nguy cơ cộng hợp gây kéo dài QT và PR.  |
| <b>Thuốc uống tránh thai</b>               | Ethinylestradiol  | ↓ Ethinyl estradiol  | Dùng phương pháp tránh thai khác thay thế.  |
| <b>Thuốc ức chế enzym PDE5</b>             | Sildenafil<br>Vardenafil<br>Tadalafil                     | ↑ Sildenafil<br>↔ Saquinavir<br>↑ Vardenafil<br>↑ Tadalafil          | Chống chỉ định sildenafil phối hợp saquinavir/ritonavir trong điều trị tăng áp lực động mạch phổi. Thay thế bằng tadalafil có hiệu chỉnh liều.<br>Ngừng tadalafil ít nhất 24 giờ trước khi phối hợp saquinavir/ritonavir và dùng lại sau ít nhất 1 tuần, liều tadalafil 20 mg sau đó tăng dần (tối đa 40 mg/ngày).<br>Điều trị rối loạn cương dương dùng bằng sildenafil, vardenafil, tadalafil phải thận trọng và giảm liều khi phối hợp với saquinavir/ritonavir. |
| <b>Các thuốc ức chế bơm proton</b>         | Omeprazol   | ↑ Saquinavir   | Sử dụng thận trọng, theo dõi độc tính của saquinavir: Tăng triglycerid, rối loạn tiêu hóa, QT kéo dài, huyết khối tĩnh mạch sâu, rối loạn nhịp tim.   |
| <b>Thuốc ức chế tyrosin kinase</b>         | Dasatinib<br>Sunitinib                                    | ↑ Dasatinib<br>↑ Sunitinib   | Chống chỉ định phối hợp.  |
| <b>Thuốc giãn mạch ngoại biên</b>          | Vincamin<br>đường tĩnh mạch                               | ↑ Vincamin   | Theo dõi độc tính vincamin, sử dụng thận trọng do nguy cơ loạn nhịp tim.  |
| <b>Các thuốc khác là cơ chất của CYP3A</b> | ↑ Disopyramid<br>↑ Quinin                                 | ↑ Disopyramid<br>↑ Quinin  | Chống chỉ định phối hợp nguy cơ đe dọa tính mạng do loạn nhịp tim.  |
|  | ↑ Fentanyl<br>↑ Alfentanil                                | ↑ Fentanyl<br>↑ Alfentanil   | Tăng tác dụng bất lợi của fentanyl hoặc alfentanil: Trầm cảm, ngưng thở, nhịp tim chậm.   |



**Quá liều và xử trí**

**Triệu chứng:** Chưa ghi nhận ngộ độc cấp hoặc trường diễn khi dùng đơn thuần saquinavir ở liều cao. Khi dùng phối hợp với các thuốc ức chế protease khác, các triệu chứng quá liều gồm: yếu, mệt mỏi, ỉa chảy, buồn nôn, nôn, rụng tóc, khô miệng, hạ natri huyết, giảm cân và hạ huyết áp thể đứng. Không thấy độc tính cấp hoặc dị chứng ở 01 trường hợp uống liều đơn 8 g/lần, người bệnh này được xử trí bằng gây nôn sau khi uống 2 - 4 giờ. Trường hợp thứ 2 uống saquinavir 2,4 g kết hợp với 600 mg ritonavir chỉ có triệu chứng đau họng trong vòng 6 giờ. Trong một nghiên cứu nhỏ ở phase II, không thấy độc tính nghiêm trọng khi dùng liều uống hàng ngày 7 200 mg/ngày trong vòng 25 tuần đầu điều trị.

**Xử trí:** Thông tin về xử trí quá liều saquinavir còn hạn chế. Chưa có thuốc giải độc đặc hiệu khi quá liều saquinavir. Có thể dùng than hoạt hoặc gây nôn nếu phát hiện sớm, trong vòng 2 - 4 giờ sau khi uống. Điều trị triệu chứng. Theo dõi các dấu hiệu sinh tồn, lâm sàng, điện tâm đồ và điều trị hỗ trợ. Do saquinavir có khả năng gắn protein cao nên chạy thận nhân tạo không phù hợp để loại bỏ đáng kể hoạt chất trong máu.

*Cập nhật lần cuối: 2021.*

**SẮT DEXTRAN**

**Tên chung quốc tế:** Ferrous dextran.

**Mã ATC:** Chưa có.

**Loại thuốc:** Thuốc điều trị thiếu máu do thiếu sắt.

**Dạng thuốc và hàm lượng**

Thuốc tiêm chứa dung dịch sắt dextran tính theo sắt nguyên tố.

Thuốc tiêm sắt dextran phân tử lượng thấp (biệt dược: INFED), dùng tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch: 50 mg/ml.

Thuốc tiêm sắt dextran phân tử lượng cao (biệt dược: Dexferrum), chỉ dùng tiêm tĩnh mạch: 50 mg/ml.

**Dược lực học**

Sắt là một thành phần của hemoglobin. Sắt dextran được dùng để điều trị các bất thường trong tạo hồng cầu do thiếu sắt. Sắt không kích thích tạo hồng cầu, cũng không hiệu chỉnh rối loạn Hb do thiếu máu không do thiếu sắt.

Ở người thiếu máu do thiếu sắt, tăng hồng cầu lưới có thể bắt đầu vào ngày thứ 4 sau khi tiêm tĩnh mạch tổng liều sắt dextran đã tính và đạt mức tối đa vào khoảng 10 ngày.

Sắt dextran là chế phẩm dạng tiêm, dùng thay thế cho chế phẩm sắt dạng uống. Tỷ lệ đáp ứng điều trị đối với thuốc tiêm tương tự như thuốc uống. Thuốc có thuận lợi là có thể tạo dự trữ sắt nhanh. Một số tác dụng độc của sắt dextran có thể do tác dụng dược lý hoặc dị ứng của dextran. Phản ứng phản vệ gây tử vong đã được báo cáo.

**Dược động học**

**Hấp thu:** Sau khi tiêm bắp, sắt dextran được hấp thu từ vị trí tiêm chủ yếu vào hệ thống bạch mạch, qua 2 giai đoạn. Giai đoạn 1 kéo dài khoảng 3 ngày: Phản ứng viêm tại chỗ tạo thuận lợi cho thuốc vào hệ bạch mạch. Giai đoạn 2, chậm hơn, các đại thực bào ăn sắt dextran rồi vào hệ bạch mạch và cuối cùng vào máu. Khoảng 60% liều tiêm bắp sắt dextran được hấp thu sau 3 ngày và tới 90% được hấp thu sau 1 - 3 tuần, số còn lại được hấp thu dần trong vài tháng hoặc lâu hơn. Hấp thu sắt dextran từ mô dưới da rất chậm, da có thể bị màu nâu tới 2 năm nếu thuốc đọng ở mô.

**Phân bố:** Sau khi tiêm bắp hoặc tĩnh mạch, sắt dextran dần dần bị các tế bào liên võng nội mạc ở gan, lách và tủy xương làm sạch khỏi huyết tương. Một số nghiên cứu cho thấy có một tỷ lệ thay đổi của liều tiêm tĩnh mạch sắt dextran có thể dự trữ dưới dạng không

dùng được ở tủy xương. Sau liều tiêm tĩnh mạch chứa trên 500 mg sắt nguyên tố, hệ liên võng nội mạc giữ lại một lượng sắt dextran không đổi 10 - 20 mg/giờ, các tế bào liên võng nội mạc tách sắt ra khỏi phức hợp sắt dextran và sắt trở thành một phần của tổng dự trữ sắt của cơ thể.

Sắt ferric dần dần được giải phóng vào huyết tương để nhanh chóng phối hợp với transferrin và được vận chuyển đến tủy xương và sáp nhập vào hemoglobin. Tốc độ sáp nhập sắt vào hemoglobin được quyết định bởi mức độ thiếu sắt; tốc độ tổng hợp hemoglobin lớn hơn ở người thiếu máu do thiếu sắt so với người bình thường hoặc thiếu máu nhẹ. Sau khi truyền tĩnh mạch tổng liều đã tính toán sắt dextran cho người bị thiếu máu do thiếu sắt, tốc độ tăng nồng độ hemoglobin nhanh hơn trong 1 - 2 tuần đầu và dao động trong phạm vi 1,5 - 2,2 g/dl/tuần. Sau đó, nồng độ hemoglobin tăng với tốc độ 0,7 - 1,6 g/dl/tuần cho tới khi nồng độ hemoglobin bình thường.

Trong thời kỳ mang thai, một lượng nhỏ sắt tới được thai nhi sau khi tiêm sắt dextran nhưng sắt dưới dạng nào qua nhau thai chưa được rõ. Chỉ có vết chưa chuyển hóa của sắt dextran phân bố vào sữa.

**Thải trừ:** Với liều 500 mg hoặc ít hơn, nồng độ huyết tương sắt dextran giảm rất nhanh với nửa đời khoảng 6 giờ. Ở người thiếu máu do thiếu sắt, kèm theo bệnh thận giai đoạn cuối và các vấn đề khác về lâm sàng, nửa đời thải trừ sắt trong huyết thanh trung bình 58,9 giờ (9,4 - 87,4 giờ) sau khi tiêm tĩnh mạch sắt dextran. Thải trừ sắt ra khỏi huyết thanh, bao gồm nửa đời thải trừ, không tương ứng với độ thanh thải của sắt trong cơ thể.

Dextran là một polyglucose, bị chuyển hóa hoặc bài tiết. Chỉ có vết của sắt dextran không chuyển hóa bài tiết vào nước tiểu, hoặc phân. Sắt dextran bị loại trừ không đáng kể bằng thẩm phân máu.

**Chỉ định**

Do sắt dextran đã gây phản ứng phản vệ làm tử vong nên sắt dextran chỉ được chỉ định trong điều trị thiếu máu chắc chắn do thiếu sắt khi dùng đường uống không có hiệu quả (thí dụ bệnh Spru trong đó sắt không hấp thu được qua đường tiêu hóa) hoặc khi không thể đưa thuốc qua đường tiêu hóa được (thí dụ: Nôn nhiều, tắc ruột, cắt đoạn ruột...).

**Chống chỉ định**

Mẫn cảm với thuốc.

Chống chỉ định với bất cứ bệnh thiếu máu nào không do thiếu sắt; người bị tổn thương nặng ở gan hoặc nhiễm khuẩn thận cấp tính; bị bệnh nhiễm sắc tố sắt mô và chứng nhiễm hemosiderin.

Bệnh nhân viêm khớp dạng thấp, hen, eczema, nhiễm khuẩn.

Chống chỉ định dùng sắt dextran bằng đường tiêm dưới da.

Không được dùng đồng thời sắt dextran và sắt dạng uống.

**Thận trọng**

Phản ứng phản vệ có cả tử vong với sắt dextran có thể xảy ra. Cần phải làm test liều khởi đầu trước khi cho người bệnh dùng liều điều trị đầu tiên và phải theo dõi các biểu hiện của phản ứng phản vệ ít nhất trong một giờ trước khi cho liều điều trị. Các phương tiện hồi sức, các thuốc thích hợp để điều trị phản ứng phản vệ hoặc phản ứng dị ứng nghiêm trọng, ví dụ như epinephrin (adrenalin), diphenhydramin và methylprednisolon, phải sẵn sàng để sử dụng và được thực hiện bởi cán bộ đã được đào tạo khi dùng sắt dextran. Người bệnh đang dùng thuốc chẹn beta-adrenergic có thể không đáp ứng thích đáng với epinephrin và cần phải dùng isoproterenol hoặc chất chủ vận beta-adrenergic tương tự cho những người bệnh này. Dùng đồng thời với các thuốc ức chế enzym chuyển đổi angiotensin làm tăng nguy cơ phản ứng dạng phản vệ.

Hết sức thận trọng khi tiêm tĩnh mạch cho người bị viêm khớp dạng thấp, vì tiêm tĩnh mạch có thể gây sốt, làm tăng đau khớp và