

triển hoặc độc tính phải ngừng thuốc.

U nguyên bào thần kinh đệm tái phát ở người lớn: 10 mg/kg mỗi 2 tuần.

Ung thư cổ tử cung dai dẳng, tái phát hoặc di căn: 15 mg/kg mỗi 3 tuần khi phối hợp với paclitaxel và cisplatin hoặc paclitaxel và topotecan.

Người suy gan, suy thận: Không cần phải điều chỉnh liều.

Tương tác thuốc

Phối hợp bevacizumab và sunitinib liên quan đến nguy cơ xuất hiện tác dụng thiếu máu tan huyết vi mạch ghi nhận trong thử nghiệm lâm sàng. Trên các bệnh nhân này có bệnh nhân kèm theo cơn tăng huyết áp, tăng creatinin, triệu chứng trên thân kinh. Các triệu chứng này mất đi khi ngừng cả 2 thuốc.

Phối hợp với phác đồ hóa chất chứa platin hoặc taxan làm tăng tỉ lệ giảm bạch cầu, sốt giảm bạch cầu, nhiễm trùng có hoặc không có giảm bạch cầu trung tính nặng.

Phối hợp với kháng thể đơn dòng kháng EGFR khác làm tăng độc tính và không tăng hiệu quả.

Tương kỵ

Bevacizumab tương hợp với dung dịch natri clorid 0,9%, tương kỵ với dung dịch dextrose 5%. Không pha thuốc với dung môi nào khác ngoài dung dịch natri clorid 0,9%.

Quá liều và xử trí

Không có thông tin về quá liều bevacizumab. Liều cao nhất trong thử nghiệm là 20 mg/kg cân nặng truyền tĩnh mạch mỗi 2 tuần. Liều này liên quan đến chứng đau nửa đầu nặng ở một số bệnh nhân.

Cập nhật lần cuối: 2019.

BEXAROTEN

Tên chung quốc tế: Bexarotene.

Mã ATC: L01XX25.

Loại thuốc: Thuốc chống ung thư, dẫn xuất acid retinoic.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang: 75 mg.

Gel bôi ngoài: 1%, tuýp 60 g.

Được lực học

Bexaroten là một thuốc chống ung thư tổng hợp tương tự retinoid. Thuốc gắn chọn lọc vào các thụ thể retinoid X (RXR α , RXR β và RXR γ) và hoạt hóa các thụ thể này. Khi được hoạt hóa, các thụ thể này tạo phức hợp dimer với một thụ thể khác (ví dụ thụ thể retinoid A và thụ thể của vitamin D), sau đó phức hợp này gắn vào vị trí đặc hiệu trên DNA để tăng quá trình phiên mã gen ảnh hưởng tới quá trình phát triển và biệt hóa tế bào, dẫn tới tăng quá trình tế bào chết theo chương trình. Bexaroten ức chế *in vitro* phát triển một số dòng tế bào sinh u có nguồn gốc từ tế bào tạo máu và tế bào lát. Thuốc có tác dụng làm tiêu u *in vivo* trong một số mô hình thí nghiệm trên động vật. Thuốc ít ức chế tủy xương hoặc ức chế miễn dịch.

Được động học

Hấp thu: Khi bôi ngoài da, thuốc ít hấp thu. Dùng đường uống, bexaroten đạt nồng độ tối đa trong huyết tương sau 2 giờ với liều thấp hoặc trung bình. Với khoảng liều dùng 75 - 300 mg, AUC và C_{max} của bexaroten khi uống thuốc sau bữa ăn có chứa chất béo cao hơn tương ứng là 35% và 48% so với khi uống thuốc cùng dung dịch glucose.

Phân bố: Thuốc liên kết nhiều với protein huyết tương (hơn 99%). Không rõ thuốc có phân bố vào sữa mẹ hay không.

Chuyển hóa: Bexaroten chuyển hóa nhiều ở gan thông qua quá trình oxy hóa nhờ tác dụng của CYP3A4 thành các chất chuyển hóa có hoạt tính là 6-hydroxybexaroten, 7-hydroxybexaroten, 6-oxo-bexaroten, và 7-oxo-bexaroten.

Thải trừ: Nửa đời thải trừ của thuốc khoảng 7 giờ. Bexaroten và các chất chuyển hóa được thải trừ chủ yếu qua đường mật, thải trừ không đáng kể qua nước tiểu.

Chỉ định

Bexaroten dùng đường uống: Bệnh nhân bị u lympho tế bào T ở da đã kháng lại ít nhất một trị liệu toàn thân trước đó.

Bexaroten gel bôi ngoài da: Bệnh nhân bị u lympho tế bào T ở da (giai đoạn IA và IB) đã kháng hoặc vẫn bị bệnh dai dẳng sau khi đã điều trị bằng các trị liệu khác hoặc không dung nạp được với các trị liệu khác.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc.

Phụ nữ mang thai hoặc nghi ngờ có thai.

Bệnh nhân có tiền sử viêm tụy cấp.

Ngộ độc vitamin A.

Bệnh nhân tăng lipid huyết chưa kiểm soát được.

Bệnh nhân suy tuyến giáp chưa kiểm soát được.

Thận trọng

Thận trọng khi sử dụng bexaroten cho bệnh nhân được biết quá mẫn với retinoid.

Cần tránh bổ sung vitamin A (liều cao hơn 15 000 đơn vị/ngày) cho bệnh nhân đang dùng bexaroten do nguy cơ tăng độc tính.

Thận trọng khi sử dụng bexaroten cho bệnh nhân đái tháo đường đang điều trị bằng insulin, hoặc các thuốc kích thích bài tiết insulin như sulfonylurê, hoặc các thuốc làm tăng nhạy cảm insulin như thiazolidindion, vì bexaroten làm tăng tác dụng của các thuốc đó, dẫn tới hạ đường huyết quá mức.

Bệnh nhân cần hạn chế tiếp xúc với ánh nắng trực tiếp hoặc các đèn chiếu tia tử ngoại trong quá trình sử dụng bexaroten do thuốc làm tăng nhạy cảm ánh sáng, gây các biểu hiện có hại trên da.

Thuốc làm tăng lipid huyết, đặc biệt là triglycerid, hay xảy ra nhất trong 2 đến 4 tuần đầu tiên điều trị, vì vậy cần kiểm tra lipid huyết bệnh nhân hàng tuần trong khoảng thời gian này, sau đó định kỳ kiểm tra. Bệnh nhân cần được điều trị (nếu cần) để có nồng độ triglycerid huyết bình thường trước khi bắt đầu điều trị bằng bexaroten. Cần theo dõi và dùng thuốc điều trị để duy trì nồng độ triglycerid huyết dưới 400 mg/dl trong quá trình sử dụng bexaroten để tránh hậu quả nghiêm trọng.

Viêm tụy cấp đã được báo cáo ở bệnh nhân u tế bào lympho T ở da điều trị bằng bexaroten. Vì vậy không sử dụng bexaroten cho bệnh nhân có yếu tố nguy cơ của viêm tụy cấp (đã có tiền sử viêm tụy, tăng lipid huyết không được kiểm soát, uống nhiều rượu, đái tháo đường không được kiểm soát, bệnh ống mật, sử dụng các thuốc được biết là làm tăng triglycerid huyết hoặc gây độc tính với tụy).

Tăng enzym gan đã được báo cáo khi dùng bexaroten. Cần định kỳ theo dõi chức năng gan, ngừng thuốc nếu ASAT, ALAT hoặc bilirubin tăng cao hơn 3 lần giới hạn trên bình thường.

Sử dụng bexaroten cho bệnh nhân suy gan có nguy cơ gây độc tính. Cần theo dõi công thức máu do thuốc đã được báo cáo là làm giảm bạch cầu.

Bexaroten gây thiếu năng tuyến giáp, làm giảm nồng độ hormon tuyến giáp có hồi phục. Cần theo dõi chức năng giáp trạng của người bệnh trong quá trình điều trị.

Bệnh đục thủy tinh thể có thể trầm trọng hơn khi điều trị bằng bexaroten, cần thận trọng theo dõi.

Không sử dụng đồng thời bexaroten đường uống và gemfibrozil. Không sử dụng bexaroten bôi ngoài đồng thời với các chế phẩm có chứa DEET (N,N-diethyl-m-toluamid).

Hiệu quả và độ an toàn của thuốc ở trẻ em dưới 18 tuổi chưa được xác định.

Không có sự khác biệt đáng kể về độ an toàn của thuốc ở người cao tuổi so với người trẻ, tuy nhiên không thể loại trừ khả năng tăng độ nhạy cảm ở đối tượng này.

Thời kỳ mang thai

Chống chỉ định sử dụng bexaroten. Phụ nữ ở độ tuổi sinh đẻ cần áp dụng đồng thời hai biện pháp tránh thai hữu hiệu khi điều trị bằng bexaroten.

Bệnh nhân nam điều trị bằng bexaroten nếu có quan hệ tình dục cũng phải sử dụng bao cao su để tránh thai.

Thời kỳ cho con bú

Không rõ thuốc có bài tiết qua sữa mẹ hay không. Do nguy cơ xảy ra các biến cố có hại nghiêm trọng với trẻ bú mẹ, cần cân nhắc ngừng cho con bú hoặc ngừng dùng thuốc, tùy theo mức độ cần thiết sử dụng thuốc cho người mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Dùng đường uống

Thường gặp và rất thường gặp

TKTW: mất ngủ, hoa mắt, đau đầu, rối loạn cảm giác.

Máu và hệ bạch huyết: giảm bạch cầu, bệnh hạch bạch huyết, giả u lympho, thiếu máu.

Tiêu hóa: giảm thèm ăn, táo bón, tiêu chảy, khó chịu ở đường tiêu hóa, nôn và buồn nôn, bệnh khoang miệng, khô miệng.

Nội tiết và chuyển hóa: rối loạn lipid huyết, suy tuyến giáp, rối loạn tuyến giáp.

Thần kinh - cơ và xương: đau khớp, đau cơ.

Mắt: khô mắt.

Tai: điếc.

Da: nổi u cục ở da, loét da.

Toàn thân: giảm protein huyết, suy nhược, ớn lạnh, quá mẫn, phù, thay đổi cân nặng, tăng nguy cơ nhiễm trùng, tăng tiết mồ hôi, rụng tóc.

Ít gặp

TKTW: lo lắng, trầm cảm, mất điều hòa, chóng mặt, các bệnh lý khác ở thần kinh.

Tim mạch: loạn nhịp tim, giãn tĩnh mạch, giãn mạch, tăng huyết áp.

Máu và hệ bạch huyết: chảy máu, giảm tiểu cầu, tăng tiểu cầu thứ phát, rối loạn đông máu, tăng bạch cầu và bạch cầu ái toan, tăng sản.

Tiêu hóa: viêm tụy.

Gan: suy gan, tăng bilirubin huyết.

Thận, tiết niệu: suy thận, mất nước nặng, protein niệu.

Chuyển hóa: cường giáp.

Thần kinh cơ và xương: yếu cơ.

Mắt: đục thủy tinh thể, viêm mắt, các bệnh lý khác ở mắt.

Toàn thân: sốt, gút.

Khác: các bệnh lý khác ở niêm mạc, tóc, móng.

Chưa xác định được tần suất

Tim mạch: bệnh lý mạch ngoại vi.

Máu và hệ bạch huyết: bất thường hồng cầu và bạch cầu.

Tiêu hóa: ợ hơi, thay đổi vị giác, khát, khó nuốt.

Ngực và trung thất: tăng ho, khó thở, đau ngực.

Thần kinh - cơ và xương: tăng trương lực cơ, đau vùng chậu.

Tai: ù tai.

Toàn thân: giảm ham muốn tình dục.

Khác: tăng calci huyết, tăng acid uric niệu.

Dùng bôi ngoài da

Rất thường gặp

Tim mạch: phù.

TKTW: đau đầu.

Da: ban, ngứa, viêm da tiếp xúc.

Khác: nhiễm khuẩn.

Thường gặp

TKTW: yếu.

Da: viêm da tróc vảy.

Máu: giảm bạch cầu, bệnh hạch bạch huyết.

Thần kinh - cơ và xương: dị cảm.

Hô hấp: ho, viêm họng.

Khác: chầy mồ hôi.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Khi bị tăng triglycerid trong quá trình điều trị bằng bexaroten, cần sử dụng thuốc hạ lipid huyết, nếu cần thiết có thể giảm liều dùng bexaroten hoặc ngừng thuốc.

Nếu chỉ số ASAT, ALAT hoặc bilirubin của bệnh nhân bị tăng quá 3 lần giới hạn trên bình thường, cần ngừng dùng bexaroten.

Trường hợp kết quả xét nghiệm cho thấy bệnh nhân có biểu hiện thiếu năng tuyến giáp, cần điều trị bổ sung hormon tuyến giáp.

Liều lượng và cách dùng

Đường uống

Liều khởi đầu là 300 mg/m² diện tích bề mặt cơ thể mỗi ngày, uống một lần, vào bữa ăn.

Trong trường hợp xảy ra độc tính, có thể giảm liều xuống 200 mg/m² rồi 100 mg/m² mỗi ngày hoặc tạm ngừng thuốc. Sau khi đã kiểm soát được độc tính, có thể thận trọng tăng liều dần dần.

Nếu khối u không có đáp ứng sau 8 tuần và bệnh nhân dung nạp tốt với liều 300 mg/m² mỗi ngày, có thể thận trọng tăng dần liều lên 400 mg/m² mỗi ngày và giám sát chặt chẽ.

Duy trì sử dụng thuốc chừng nào bệnh nhân còn có đáp ứng tốt.

Chưa biết thời gian điều trị tối ưu, nhưng trong nghiên cứu, đã kéo dài tới 97 tuần.

Bôi ngoài da

Bôi thuốc một lần cách ngày trong tuần đầu tiên, sau đó tăng dần mỗi tuần thành 1 lần/ngày, 2 lần/ngày, 3 lần/ngày và cuối cùng là 4 lần/ngày tùy theo khả năng dung nạp thuốc của bệnh nhân. Sau khi bôi thuốc, chờ cho thuốc khô trước khi mặc quần áo. Tránh bôi vào những chỗ da bình thường, không băng kín sau khi bôi thuốc.

Duy trì sử dụng thuốc chừng nào bệnh nhân còn có đáp ứng tốt.

Đáp ứng thường được quan sát khi sử dụng thuốc 2 đến 4 lần mỗi ngày. Có thể giảm tần suất nếu xảy ra độc tính cục bộ; đối với kích ứng nghiêm trọng, tạm thời ngừng thuốc trong vài ngày cho đến khi các triệu chứng giảm dần.

Hiệu chỉnh liều ở người suy thận hoặc suy gan:

Hiện không có khuyến cáo liều đặc biệt cho các đối tượng bệnh nhân này. Dược động học của thuốc bị thay đổi ở bệnh nhân suy gan hoặc suy thận.

Tương tác thuốc

Do bexaroten chuyển hóa chủ yếu nhờ CYP3A4, các thuốc ức chế mạnh isozym này như ketoconazol, itraconazol, erythromycin, gemfibrozil hay nước ép bưởi có thể dẫn tới làm tăng nồng độ bexaroten trong huyết tương.

Rifampicin, phenytoin, phenobarbital và các thuốc gây cảm ứng enzym gan khác có thể làm giảm nồng độ bexaroten trong huyết tương.

Khuyến cáo không phối hợp bexaroten và gemfibrozil do gemfibrozil làm tăng nồng độ bexaroten huyết tương.

Dùng đồng thời, bexaroten làm giảm khoảng 35% nồng độ trong

huyết tương của tamoxifen.

Sử dụng đồng thời bexaroten với các thuốc điều trị đái tháo đường như insulin, sulfonylurê hoặc các thuốc chống đái tháo đường khác làm tăng nguy cơ xảy ra hạ đường huyết.

Bexaroten làm giảm nồng độ huyết tương và giảm hiệu quả của các thuốc hormon tránh thai dùng đường toàn thân.

Không sử dụng đồng thời bexaroten bôi ngoài da và các thuốc xoa cõn trùng có chứa diethyltoluamid do nguy cơ tăng độc tính của diethyltoluamid.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Có rất ít dữ liệu về sử dụng quá liều bexaroten. Trong một số nghiên cứu ngắn ngày, bexaroten đã được dùng liều cao tới 1 000 mg/m²/ngày cho người bệnh bị ung thư giai đoạn muộn mà không có tác dụng độc cấp tính. Liều đơn 1 500 mg/kg và 720 mg/kg đã dùng theo thứ tự cho chuột cống và chó, nhưng cũng không có biểu hiện nhiễm độc đáng kể. Các liều này, theo thứ tự, xấp xỉ gấp 30 và 50 lần liều khuyến cáo dùng ở người tính theo mg/m².

Xử trí: Nếu xảy ra quá liều, sử dụng than hoạt cho người bệnh dùng bexaroten đường uống. Với bệnh nhân dùng thuốc bôi ngoài da, cởi bỏ quần áo bị dính thuốc, rửa vùng da bị tác động thật kỹ với nước và xà phòng. Điều trị hỗ trợ và điều trị triệu chứng tùy theo biểu hiện lâm sàng. Theo dõi công thức bạch cầu, enzym gan, nồng độ lipid huyết thanh và chức năng tuyến giáp ở những bệnh nhân có triệu chứng.

Do thuốc hấp thu rất ít khi bôi ngoài da, khả năng quá liều xảy ra khi dùng thuốc theo đường này hầu như không có.

Cập nhật lần cuối: 2021.

BEZAFIBRAT

Tên chung quốc tế: Bezafibrate.

Mã ATC: C10AB02.

Loại thuốc: Thuốc chống rối loạn lipid huyết (nhóm fibrat).

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén hoặc viên bao đường: 200 mg, 400 mg.

Được lực học

Bezafibrat là dẫn chất của acid fibric có tác dụng chống rối loạn lipid huyết. Bezafibrat ức chế sinh tổng hợp cholesterol ở gan, ức chế tổng hợp acid mật, tăng cường đào thải cholesterol ra dịch mật, tác dụng chính là làm giảm lipoprotein tỷ trọng rất thấp và lipoprotein tỷ trọng thấp (VLDL và LDL) và làm tăng lipoprotein tỷ trọng cao (HDL), do đó thuốc cải thiện một cách đáng kể phân bố cholesterol trong huyết tương. Tuy nhiên, tác dụng giảm LDL thay đổi, phụ thuộc vào mức LDL ban đầu của bệnh nhân, có xu hướng làm giảm LDL nếu LDL ban đầu cao, tăng nếu LDL ban đầu thấp.

Bezafibrat làm hạ cholesterol huyết và triglycerid huyết, nên được dùng để điều trị tăng lipid huyết typ IIa, IIb, III, IV và V kèm theo chế độ ăn rất hạn chế mỡ.

Tác dụng có được do bezafibrat là chất đồng vận của PPAR alpha, là thụ thể đóng vai trò quan trọng trong chuyển hóa lipid.

Được động học

Hấp thu: Bezafibrat được hấp thu ở đường tiêu hóa khi uống trong bữa ăn, nhưng sẽ kém hấp thu khi đói và bị giảm đi rất nhiều nếu uống sau khi nhịn đói qua đêm.

Phân bố và chuyển hóa: Bezafibrat dễ bị thủy phân thành chất chuyển hóa có hoạt tính. Thuốc liên kết nhiều với albumin huyết tương, do đó đẩy các thuốc kháng vitamin K ra khỏi vị trí gắn với protein huyết tương của chúng. Nồng độ đỉnh huyết tương đạt được

trong vòng 1 đến 2 giờ sau khi uống thuốc. Trên 95% thuốc gắn với protein huyết tương, gần như duy nhất với albumin. Thể tích phân bố: 17 lít. Nửa đời thải trừ: 1 đến 2 giờ. Thuốc được phân bố rộng và tập trung ở gan, thận và ruột.

Thải trừ: 60 - 90% liều uống thải trừ vào nước tiểu, 50% thải trừ nguyên dạng, 20% liên hợp với acid glucuronic, phần còn lại là dưới dạng các chất chuyển hóa khác. Khoảng 3% thải trừ qua phân. Thuốc có thể bị tăng thải trừ khi dùng thuốc lợi niệu và không bị loại ra khi thẩm phân máu. Ở người suy thận sự thải trừ thuốc bị giảm, do đó cần điều chỉnh liều.

Chỉ định

Tăng lipid huyết thể hỗn hợp mà không dùng được statin do chống chỉ định hoặc không dung nạp.

Phối hợp với chế độ ăn và liệu pháp khác khi tăng triglycerid huyết nặng có kèm theo giảm HDL-cholesterol hoặc không.

Chống chỉ định

Suy chức năng gan nặng, giảm albumin huyết, xơ gan mật tiên phát. Suy thận nặng, hội chứng thận hư.

Thận trọng

Nguyên nhân thứ phát của tăng lipid huyết cần được xem xét và điều trị trước khi dùng bezafibrat như: Đái tháo đường typ 2 không được kiểm soát, suy giáp, nghiện rượu, hội chứng thận hư, rối loạn protein huyết, bệnh gan tắc nghẽn hay do các thuốc.

Phải thận trọng khi dùng bezafibrat ở người bệnh suy thận. Khi có nồng độ creatinin huyết thanh tăng dần hoặc khi không theo đúng liều hướng dẫn, có thể dẫn đến phân giải cơ vân.

Nếu dùng cùng với cholestyramin thì phải dùng cách 3 giờ giữa liều cholestyramin và liều bezafibrat.

Người bệnh đang dùng thuốc chống đông máu, nếu cần dùng bezafibrat, phải giảm bớt khoảng 1/3 liều thuốc chống đông máu.

Không dùng phối hợp bezafibrat với các thuốc có tác dụng độc cho gan như thuốc ức chế MAO, perhexilin.

Thời kỳ mang thai

Kinh nghiệm lâm sàng về điều trị cho người mang thai còn rất hạn chế. Cho tới nay chưa có số liệu nào chứng tỏ nguy cơ gây quái thai. Tuy vậy, thuốc không được khuyến cáo dùng cho người mang thai vì thiếu chứng cứ an toàn.

Thời kỳ cho con bú

Không có số liệu về việc bezafibrat bài tiết qua sữa. Không khuyến cáo dùng thuốc này trong thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các ADR của bezafibrat tương tự như của các fibrat, thường nhẹ hoặc không xuất hiện trong quá trình điều trị ngắn. Các ADR trên hệ tiêu hóa là chủ yếu.

Thường gặp

Tiêu hóa: rối loạn tiêu hóa, khó tiêu, buồn nôn và ỉa chảy nhẹ.

Ít gặp

TKTW: đau đầu, chóng mặt.

Hệ miễn dịch: phản ứng quá mẫn bao gồm phản ứng phản vệ.

Hệ sinh dục: rối loạn cương dương do suy giảm hoạt tính sinh học NO.

Gan: tăng transaminase, tắc mật.

Da: mày đay phản ứng nhạy cảm ánh sáng, ngứa, rụng tóc, nổi ban.

Hệ cơ, xương: đau nhức cơ, yếu cơ, chuột rút.

Thận: suy thận cấp.

Hiếm gặp

Máu: giảm hemoglobin, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu.

Tâm thần: trầm cảm, mất ngủ.

Tiêu hóa: viêm tụy.