

của chu trình thứ nhất và trong 2 ngày liên tiếp của các chu trình tiếp theo. Có thể cần dùng đến 3 chu trình điều trị mới cho đáp ứng khả quan.

Bệnh bạch cầu cấp dòng lympho: Người lớn, điều trị cảm ứng dùng 45 mg/m²/ngày trong 3 ngày liên tiếp. Điều trị củng cố có thể bắt đầu sau khi bệnh thuyên giảm với điều trị cảm ứng.

Liều trẻ em: Liều thường dùng 25 mg/m² vào ngày đầu của tuần. Kết quả tốt thường đánh giá được sau 4 đợt điều trị. Nếu sau 4 đợt chưa khỏi, dùng thêm 1 - 2 đợt nữa. Trẻ dưới 2 tuổi hoặc diện tích da dưới 0,5 m² dùng 1 mg/kg/ngày.

Tổng liều tích lũy: Không nên vượt quá 550 mg/m² ở người lớn, vì nguy cơ độc tính trên tim và không nên quá 400 mg/m² ở những bệnh nhân xạ trị. Trẻ em trên 2 tuổi không quá 300 mg/m², trẻ em dưới 2 tuổi không quá 10 mg/kg.

Dùng dạng liposom của daunorubicin citrat:

Sarcom Kaposi ở bệnh nhân bị AIDS tiến triển: Dùng dạng liposom của daunorubicin citrat: Phải được pha loãng với tỷ lệ 1 : 1 với dung dịch tiêm dextrose 5% (không dùng dung dịch natri clorid 0,9%, hoặc có chất kim khuẩn như cồn benzylic hoặc bất kỳ một dung dịch nào khác), để có một dung dịch 1 mg/ml và được truyền tĩnh mạch chậm trong 60 phút. Liều thường dùng ở người lớn: 40 mg/m² dùng mỗi 2 tuần 1 lần cho đến khi kiểm soát được tình trạng bệnh.

Người suy gan, suy thận: Cần giảm liều doxorubicin dạng thông thường hay dạng liposom ở người suy gan, suy thận. Người suy thận có nồng độ creatinin huyết thanh > 3 mg/dl: dùng 50% liều thông thường. Bệnh nhân suy gan có bilirubin từ 1,2 - 3 mg/dl: dùng 75% liều thông thường; bilirubin > 3 mg/dl: dùng 50% liều thông thường.

Người cao tuổi: Daunorubicin được dùng thận trọng ở người có dự trữ tủy xương không đủ do tuổi già, cần giảm liều tới 50%.

Tương tác thuốc

Các thuốc nên tránh phối hợp: BCG (dùng ở bàng quang), clozapin, deferipron, dipyron, natalizumab, pimecrolimus, tacrolimus (ngoài da), tofacitinib, trastuzumab, vắc xin sống.

Alopurinol, colchicin, probenecid, hoặc sulfinpyrazon: Daunorubicin có thể gây tăng nồng độ acid uric trong máu. Cần điều chỉnh liều của các thuốc chống gút để kiểm soát tăng acid uric máu và bệnh gút. Dùng thuốc ức chế sản xuất acid uric như alopurinol tốt hơn là các thuốc gây tăng bài xuất acid uric như probenecid, sulfinpyrazon, vì chúng tạo nguy cơ gây bệnh thận do acid uric.

Các thuốc gây loạn tạo máu: Tác dụng gây giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu của daunorubicin tăng lên khi dùng đồng thời với các thuốc có tác dụng tương tự. Điều chỉnh liều daunorubicin nếu cần, dựa vào công thức máu.

Các thuốc ức chế tủy xương hoặc chiếu xạ: Làm tăng ức chế tủy xương, cần giảm liều doxorubicin.

Cyclophosphamid hoặc chiếu xạ vào vùng trung thất: Dùng đồng thời với daunorubicin có thể gây tăng độc với tim. Tổng liều daunorubicin được khuyến cáo không vượt quá 400 mg/m² diện tích cơ thể, khi dùng đồng thời.

Doxorubicin: Dùng daunorubicin ở người bệnh trước đó đã dùng doxorubicin sẽ tăng nguy cơ độc với tim, cần phải giảm liều. Không nên dùng daunorubicin ở người trước đây đã được điều trị doxorubicin hoặc daunorubicin với tổng liều đầy đủ. Ở người bệnh trước đây chưa dùng đủ tổng liều doxorubicin, tổng liều tích tụ của doxorubicin và daunorubicin không được vượt quá 550 mg/m² cơ thể.

Các thuốc độc với gan: Dùng đồng thời với daunorubicin gây nguy cơ ngộ độc, ví dụ: Liều cao methotrexat có thể gây suy chức năng gan và tăng độc tính của daunorubicin nếu dùng daunorubicin tiếp sau methotrexat.

Các vắc xin virus sống: Vì cơ chế tự bảo vệ của cơ thể có thể bị giảm do dùng daunorubicin nên nếu dùng đồng thời có thể làm tăng khả năng nhân lên của virus vắc xin, làm tăng ADR, giảm đáp ứng kháng thể. Việc tiêm chủng ở các người bệnh này chỉ có thể được thực hiện khi đã có sự kiểm soát rất chặt chẽ công thức máu và được bác sĩ chuyên khoa có kinh nghiệm sử dụng daunorubicin đồng ý.

Tương kỵ

Dung dịch tiêm daunorubicin tương kỵ với heparin natri, dexamethason natri phosphat và các dung dịch thuốc khác (kết tủa hoặc biến màu).

Quá liều và xử trí

Các triệu chứng quá liều bao gồm suy tủy (đặc biệt là giảm bạch cầu hạt), yếu mệt, buồn nôn, nôn.

Cần điều trị hỗ trợ. Hiệu quả điều trị và độc tính có thể không thay đổi bởi thẩm phân màng bụng và lọc thận nhân tạo.

Cập nhật lần cuối: 2018.

DEFERASIROX

Tên chung quốc tế: Deferasirox.

Mã ATC: V03AC03.

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

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 90 mg, 180 mg, 360 mg.

Viên nén pha hỗn dịch: 125 mg, 250 mg, 500 mg.

Được lực học

Deferasirox là chất chelat hóa liên kết chọn lọc với ion sắt III tạo thành dạng phức hợp bền vững đào thải chủ yếu qua phân.

Được động học

Hấp thu: Hấp thu tốt qua đường uống, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau 1,5 - 4 giờ. Sinh khả dụng tuyệt đối đường uống là 70%. Thức ăn có thể làm tăng sinh khả dụng của thuốc.

Phân bố: Thuốc phân bố 5% trong hồng cầu. Thuốc phân bố vào sữa trong thí nghiệm trên chuột. Chưa biết thuốc có phân bố trong sữa mẹ không.

Thuốc liên kết protein huyết tương: Khoảng 99%, chủ yếu là albumin.

Chuyển hóa: Chủ yếu qua gan bởi uridin diphosphat glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 và một phần bởi UGT1A3. Khoảng 8% được chuyển hóa bởi các enzym CYP450.

Thải trừ: Deferasirox và các chất chuyển hóa của nó được thải trừ chủ yếu qua phân (84%) và một phần qua nước tiểu (8%). Nửa đời thải trừ 7 - 16 giờ.

Chỉ định

Điều trị quá tải sắt mạn tính do truyền máu.

Điều trị quá tải sắt mạn tính ở bệnh nhân thalassemia không phụ thuộc truyền máu.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc.

U ác tính tiến triển.

Độ thanh thải creatinin < 40 ml/phút hoặc creatinin huyết thanh > 2 lần giá trị trung bình.

Hội chứng rối loạn sinh tủy nhóm nguy cơ cao.

Tiểu cầu dưới 50 × 10⁹/lít.

Tình trạng yếu mệt.

Bệnh nhân suy gan nặng.

Bệnh nhân xuất huyết tiêu hóa hoặc loét tiêu hóa.

Thận trọng

Suy thận cấp (có thể gây tử vong hoặc phải lọc máu) đã được báo cáo khi dùng thuốc. Cần theo dõi chặt chẽ, đặc biệt ở bệnh nhân có bệnh máu ác tính tiến triển. Cần kiểm tra độ thanh thải creatinin trước khi bắt đầu điều trị và ít nhất mỗi tháng 1 lần trong khi điều trị. Với những bệnh nhân tiềm ẩn nguy cơ suy thận, cần theo dõi creatinin hàng tuần trong tháng đầu tiên, sau đó, ít nhất mỗi tháng 1 lần. Khi có tăng creatinin huyết thanh, cần cân nhắc giảm liều hoặc ngừng điều trị.

Có thể xảy ra suy gan và tổn thương gan khi dùng thuốc. Theo dõi transaminase và bilirubin 2 tuần/lần trong 1 tháng, sau đó ít nhất mỗi tháng 1 lần. Tránh dùng thuốc ở bệnh nhân suy gan nặng, cần giảm liều ở bệnh nhân suy gan vừa.

Xuất huyết tiêu hóa có thể xảy ra khi dùng thuốc. Cần theo dõi chặt chẽ ở người cao tuổi có bệnh máu ác tính tiến triển và/hoặc có tiểu cầu thấp. Ngừng dùng thuốc khi có nghi ngờ xuất huyết hoặc loét tiêu hóa.

Thời kỳ mang thai

Các nghiên cứu trên chuột và thỏ cho thấy không có tác động xấu lên thai nhi hoặc chức năng sinh sản khi dùng liều deferasirox bằng 0,8 lần liều dùng trên người. Chưa biết rõ thuốc có qua hàng rào nhau thai người không nhưng với trọng lượng phân tử 373 và nửa đời thải trừ dài, có thể thuốc phân bố ở hàng rào nhau thai.

Thời kỳ cho con bú

Chưa biết rõ thuốc có bài tiết ra sữa mẹ không nhưng với nửa đời thải trừ dài, việc dùng thuốc thường kéo dài (hàng tháng) nên có thể làm ảnh hưởng đến dự trữ sắt của trẻ. Do đó, những người mẹ dùng deferasirox không nên cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)**Thường gặp**

Đau bụng, tức bụng, táo bón, tiêu chảy, khó tiêu, đau đầu, buồn nôn, protein niệu, ngứa, tăng creatinin huyết thanh, tăng transaminase, ban, nôn.

Ít gặp

Lo âu, đục thủy tinh thể, sỏi mật, giảm thính lực, thị lực, chóng mặt, mệt mỏi, viêm dạ dày, xuất huyết tiêu hóa, loét tiêu hóa, glucose niệu, viêm gan, đau thanh quản, bệnh hoàng điểm, phù, sốt, bệnh ống thận, đổi màu da, rối loạn giấc ngủ.

Hiếm gặp

Viêm thực quản, viêm dây thần kinh thị giác.

Rất hiếm gặp

Viêm tụy cấp, suy thận cấp, rụng tóc, sốc phản vệ, phù mạch, rối loạn huyết học, hồng ban đa dạng, suy gan, phản ứng quá mẫn, viêm mạch do quá mẫn, toan chuyển hóa, viêm cầu thận, hội chứng Stevens-Johnson, hội chứng hoại tử biểu bì nhiễm độc, viêm thận kẽ, mê đay.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Cần xem xét điều chỉnh liều, tạm ngưng hoặc ngưng hẳn dùng thuốc khi có độc tính trên thận hoặc khi creatinine huyết thanh tăng. Khi creatinin huyết thanh trở về giới hạn bình thường, có thể bắt đầu dùng thuốc trở lại với liều thấp, sau đó tăng dần lên nếu những lợi ích thu được vượt trên các rủi ro có thể xảy ra. Ở trẻ em, nếu creatinine huyết thanh của 2 lần đo liên tiếp vượt quá giá trị bình thường của lứa tuổi, cần giảm đi 10 mg/kg/ngày trong liều dùng. Ở người lớn, nếu creatinin huyết thanh của 2 lần đo liên tiếp vượt quá giá trị trung bình trước khi điều trị từ 33% và không tìm ra nguyên nhân nào khác của sự tăng creatinin này, cần giảm đi 10 mg/kg/ngày trong liều dùng.

Cần cân nhắc giảm liều ở người có tăng enzym gan nghiêm trọng, kéo dài, tiến triển hoặc không rõ nguyên nhân.

Nếu nghi ngờ có ADR nghiêm trọng trên đường tiêu hóa, cần có các biện pháp kiểm tra và có điều trị phù hợp.

Nếu bệnh nhân có giảm tiểu cầu không rõ nguyên nhân, cần ngưng dùng thuốc cho đến khi đã xác định rõ nguyên nhân gây giảm tiểu cầu. Nên kiểm tra thị lực và thính lực trước khi điều trị và mỗi 12 tháng trong quá trình điều trị. Nếu có giảm thị lực và/ hoặc thính lực, cần xem xét giảm liều.

Nếu có dấu hiệu quá mẫn nặng, cần ngưng thuốc và có biện pháp điều trị phù hợp.

Liều lượng và cách dùng**Cách dùng**

Sinh khả dụng của thuốc dạng viên nén pha hỗn dịch có thể bị tăng lên khi dùng cùng thức ăn. Nên uống cùng 1 thời điểm mỗi ngày, khi đói, trước bữa ăn 30 phút.

Sinh khả dụng của thuốc dạng viên nén giảm nhẹ (không có ý nghĩa lâm sàng) sau bữa ăn ít chất béo và tăng sau bữa ăn nhiều chất béo. Nên uống thuốc khi đói hoặc với bữa ăn nhẹ.

Viên nén pha hỗn dịch không được nhai hoặc nuốt cả viên mà nên phân tán hoàn toàn trong nước, nước cam hoặc nước táo. Liều dưới 1 g nên được phân tán trong 105 ml chất lỏng, liều 1 g trở lên nên được phân tán trong 210 ml chất lỏng.

Hỗn dịch nên được dùng ngay sau khi pha. Cặn còn lại nên được phân tán lại trong 1 lượng nhỏ chất lỏng để uống nốt.

Liều lượng

Điều trị quá tải sắt do truyền máu: Người lớn và trẻ em ≥ 2 tuổi: Chỉ bắt đầu điều trị khi có bằng chứng về quá tải sắt mạn tính (truyền khối hồng cầu ≥ 100 ml/kg và nồng độ ferritin huyết thanh thường xuyên ≥ 1000 microgam/lít). Liều khởi đầu 7 - 20 mg/kg/ngày. Xem xét ngừng điều trị khi ferritin huyết thanh < 500 microgam/lít. Điều chỉnh liều sau mỗi 3 - 6 tháng dựa trên nồng độ ferritin huyết thanh, mỗi lần điều chỉnh 5 - 10 mg/kg/ngày. Ở bệnh nhân không đáp ứng tốt với liều 30 mg/kg/ngày, có thể tăng lên 40 mg/kg/ngày nếu ferritin huyết thanh thường xuyên > 2500 microgam/lít và không có xu hướng giảm đi. Không dùng quá 40 mg/kg/ngày.

Điều trị quá tải sắt ở bệnh nhân Thalassemia không phụ thuộc truyền máu: Người lớn và trẻ em ≥ 10 tuổi: Chỉ bắt đầu điều trị khi có dấu hiệu quá tải sắt mạn tính (nồng độ sắt ở gan ≥ 5 mg Fe/g và ferritin huyết thanh > 300 microgam/lít). Liều khởi đầu: 7 - 10 mg/kg/ngày. Xem xét tăng lên 20 mg/kg/ngày, sau 4 tuần nếu nồng độ sắt ở gan > 15 mg Fe/g. Không nên dùng quá 20 mg/kg/ngày.

Điều chỉnh liều khi có độc tính trên thận: Cần xem xét điều chỉnh liều, tạm ngưng hoặc ngưng hẳn dùng thuốc khi có độc tính trên thận hoặc khi creatinin huyết thanh tăng. Khi creatinin huyết thanh trở về giới hạn bình thường, có thể bắt đầu dùng thuốc trở lại với liều thấp, sau đó tăng dần lên nếu những lợi ích thu được vượt trên các rủi ro có thể xảy ra.

Ở trẻ em, nếu creatinin huyết thanh của 2 lần đo liên tiếp vượt quá giá trị bình thường của lứa tuổi, cần giảm đi 10 mg/kg/ngày trong liều dùng. Ở người lớn, nếu creatinin huyết thanh của 2 lần đo liên tiếp vượt quá giá trị trung bình trước khi điều trị từ 33% và không tìm ra nguyên nhân nào khác của sự tăng creatinin này, cần giảm đi 10 mg/kg/ngày trong liều dùng.

Điều chỉnh liều khi có độc tính trên gan: Cần cân nhắc giảm liều ở người có tăng enzym gan nghiêm trọng, kéo dài, tiến triển hoặc không rõ nguyên nhân.

Điều chỉnh liều khi dùng cùng với cholestyramin hoặc các chất cảm ứng enzym Uridin 5'-diphosphat glucuronosyltransferase (UGT): Nên tránh dùng đồng thời với cholestyramin hoặc các chất cảm ứng UGT như phenobarbital, phenytoin, rifampicin, ritonavir.

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, pifenidon, 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.

Được 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.

Được 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