

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thuốc uống

Thường gặp

Tim mạch: nhịp tim chậm (dưới 50 nhịp/phút), đánh trống ngực, phù, lạnh chi.

TKTW: đau đầu, chóng mặt, mệt mỏi, lơ dờ, dị cảm.

Tâm thần: mất ngủ.

Hô hấp: khó thở, viêm họng, viêm mũi, nhiễm khuẩn hô hấp trên.

Tiêu hóa: khó tiêu, buồn nôn, tiêu chảy.

Cơ - xương: đau ngực, đau khớp.

Da: ban da.

Thần kinh tự động: bất lực/liệt dương.

Ít gặp và hiếm gặp

Tâm thần: lo lắng.

Thuốc nhỏ mắt

Betaxolol có thể hấp thu toàn thân, nên có thể gây các ADR tương tự thuốc chẹn beta dùng đường toàn thân. Tuy nhiên tỉ lệ các ADR toàn thân thấp hơn.

Rất thường gặp

Mắt: cảm giác khó chịu ở mắt.

Thường gặp

Thần kinh: đau đầu.

Mắt: nhìn mờ, chảy nước mắt.

Ít gặp

Mắt: viêm giác mạc, viêm kết mạc, viêm bờ mi, suy nhược thị giác, sợ ánh sáng, đau mắt, khô mắt, căng mắt, co thắt cơ mi mắt, ngứa mắt, chảy nước mắt, kích ứng mắt, viêm mắt, phù kết mạc, tăng nhãn áp.

Tim: nhịp tim chậm, nhịp tim nhanh.

Hô hấp: hen, khó thở, viêm mũi dị ứng.

Hiếm gặp

Tâm thần: lo lắng, trầm cảm, mất ngủ.

Thần kinh: ngất.

Mắt: đục thủy tinh thể, giảm nhạy cảm của giác mạc, ban đỏ mí mắt.

Hô hấp: ho, chảy nước mũi.

Tiêu hóa: loạn vị giác.

Da và mô mềm: viêm da, phát ban, rụng tóc.

Sinh sản: giảm ham muốn tình dục.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

ADR thường gặp và nặng nhất liên quan đến tác dụng chẹn beta-adrenergic. Người có bệnh tim khi dùng betaxolol phải được theo dõi chặt chẽ, vì các tác dụng tim đập chậm, giảm huyết áp, suy tim sung huyết hoặc block tim có thể sớm xảy ra. Khi cần phải ngừng thuốc, phải giảm liều dần dần trong thời gian ít nhất 7 - 10 ngày.

Các ADR như mệt mỏi, lạnh đầu chi, thường xảy ra lúc bắt đầu điều trị, sau đó giảm dần.

Liều lượng và cách dùng

Dạng uống:

Người lớn: 5 - 10 mg/ngày, uống 1 lần trong ngày. Sau 7 - 14 ngày, nếu thấy cần thiết liều có thể tăng lên 20 mg/ngày. Liều tối đa 40 mg/ngày.

Trẻ em: Liều chưa được xác định.

Người cao tuổi: Liều khởi đầu 5 mg/ngày.

Người bệnh suy thận (đang thẩm phân máu): Khởi đầu 5 mg, 1 lần/ngày, tăng dần liều, mỗi lần tăng 5 mg cách nhau 2 tuần cho tới liều tối đa 20 mg/ngày, nếu thấy cần thiết. Liều tối đa 20 mg/ngày.

Dạng nhỏ mắt:

Điều trị glôcôm góc mở hoặc tăng nhãn áp: Nhỏ 1 - 2 giọt dung dịch betaxolol 0,5% hoặc hỗn dịch betaxolol 0,25% vào mắt bị bệnh, 2 lần/ngày.

Chú ý: Dạng thuốc hỗn dịch phải lắc kỹ trước khi dùng. Cần theo dõi nhãn áp ở các thời điểm khác nhau trong ngày. Đánh giá kết quả sau 1 tháng điều trị.

Tương tác thuốc

Reserpin: Tác dụng hiệp đồng cộng với betaxolol. Cần theo dõi chặt chẽ bệnh nhân về các dấu hiệu và triệu chứng của hạ huyết áp, nhịp tim chậm quá mức vì có thể dẫn tới choáng, ngất hoặc hạ huyết áp tư thế đứng.

Clonidin: Nếu cần phải ngừng thuốc khi bệnh nhân đang dùng đồng thời betaxolol và clonidin, cần ngừng betaxolol từ từ trước, sau đó vài ngày mới tiếp tục ngừng từ từ clonidin.

Thuốc chẹn kênh calci: Đã ghi nhận có hạ huyết áp, rối loạn dẫn truyền nhĩ thất, suy thất trái khi thêm thuốc chẹn kênh calci đường uống ở bệnh nhân đang dùng betaxolol. Hạ huyết áp sẽ dễ xảy ra hơn khi dùng cùng dẫn xuất dihydropyridin như nifedipin. Suy chức năng thất trái và rối loạn dẫn truyền nhĩ thất sẽ dễ xảy ra hơn khi dùng cùng dẫn xuất non-hydropyridin như diltiazem, verapamil.

Digitalis: Cả digitalis và betaxolol đều làm chậm dẫn truyền nhĩ thất và giảm nhịp tim, vì vậy sử dụng đồng thời có thể làm tăng nguy cơ chậm nhịp tim.

Amiodaron: Đặc tính giảm nhịp tim của amiodaron có thể hiệp đồng cộng với tác dụng này của betaxolol.

Disopyramid: Sử dụng cùng betaxolol có thể dẫn tới chậm nhịp tim nghiêm trọng, suy thất và suy tim.

Thuốc gây mê ức chế cơ như ether, cyclopropan, trichloroethylen: Cần thận trọng khi phối hợp.

Thuốc hướng tâm thần: Do betaxolol là thuốc chẹn beta-adrenergic, cần thận trọng khi dùng cùng thuốc hướng tâm thần có tác động trên adrenergic.

Thuốc chẹn beta đường toàn thân: Hiệp đồng cộng với thuốc chẹn beta nhỏ mắt, bao gồm cả tác dụng trên nhãn áp và các tác dụng chẹn beta-adrenergic đường toàn thân.

Các thuốc nhỏ mắt khác: Nếu sử dụng từ hai thuốc nhỏ mắt trở lên, cần dùng cách nhau ít nhất 5 phút. Thuốc mỡ mắt nên dùng sau cùng.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Nhịp tim chậm, suy tim sung huyết, hạ huyết áp, co thắt phế quản, hạ đường huyết.

Xử trí:

Hạ huyết áp: Sử dụng thuốc vận mạch như dopamin, dobutamin hoặc norepinephrin. Trong trường hợp quá liều betaxolol đáp ứng kém với các thuốc vận mạch trên, có thể sử dụng glucagon.

Nhịp tim chậm: Atropin. Nếu đáp ứng kém, có thể dùng isoproterenol hoặc máy tạo nhịp trong trường hợp kháng trị.

Suy tim cấp: Dùng thuốc lợi tiểu, oxygen, digitalis.

Co thắt phế quản: Thuốc chủ vận beta₂ adrenergic. Có thể cân nhắc phối hợp thêm với aminophylin.

Block tim (độ 2 hoặc 3): Isoproterenol hoặc máy tạo nhịp.

Khi quá liều thuốc nhỏ mắt: Nên rửa mắt với nước ấm.

Cập nhật lần cuối: 2018.

BEVACIZUMAB

Tên chung quốc tế: Bevacizumab.

Mã ATC: L01XC07.

Loại thuốc: Thuốc chống ung thư, nhóm kháng thể đơn dòng.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch pha truyền tĩnh mạch: 25 mg/ml.

Dược lực học

Bevacizumab là một loại kháng thể nhân hóa tạo ra bằng phương pháp tái tổ hợp, có cấu trúc kháng thể IgG₁ của người, chỉ còn lại các CDR của vùng gắn kháng nguyên là có nguồn gốc từ chuột.

Trong mô đệm của khối u thường có nhiều các yếu tố tiền tăng trưởng mạch máu. Các yếu tố này giúp thu hút các tế bào và giúp tái cấu trúc mạch máu cho khối u phát triển. Yếu tố tăng trưởng nội mạc mạch máu (VEGF) là một thành phần tối quan trọng giúp các tế bào nội mạc thâm nhập và phát triển tại khối u. Mô hình tân tạo mạch máu *in vitro* cho thấy việc kết hợp của VEGF với các receptor của nó làm cho các tế bào nội mạc tăng sinh và hình thành mạch máu. Nồng độ của VEGF tăng trong nhiều loại ung thư và thường liên quan đến tiên lượng bệnh kém.

Bevacizumab gắn với VEGF và ngăn cản sự gắn kết của yếu tố tăng trưởng này với các receptor của nó như Flt-1 (VEGFR-1) và KDR (VEGFR-2) trên bề mặt của tế bào nội mạc. Do đó thuốc này ngăn cản sự phát triển của mạch máu trong khối u, ngăn sự hình thành mạch máu mới do đó ngăn chặn khối u phát triển. Dữ liệu từ các mô hình động vật gây ung thư dị ghép cho thấy bevacizumab tác dụng chống ung thư, giảm hình thành mạch máu nhỏ và ngăn cản quá trình di căn trên các loại ung thư đại tràng, vú, tụy và tuyến tiền liệt.

Dược động học

Bevacizumab được dùng qua đường truyền tĩnh mạch. Tốc độ truyền phụ thuộc vào mức độ dung nạp của bệnh nhân với lần truyền ban đầu trong 90 phút. Thuốc này có dược động học tuyến tính ở mức liều từ 1 đến 10 mg/kg.

Phân bố: Thể tích phân bố ở ngăn trung tâm (V_c) là 2,73 lít ở nữ và 3,28 lít ở nam. Thể tích phân bố ở ngăn ngoại vi (V_p) là 1,69 lít ở nữ và 2,35 lít ở nam.

Chuyển hóa: Đánh giá chuyển hóa bevacizumab trên thỏ sau khi dùng một liều đơn ¹²⁵I-bevacizumab đường tĩnh mạch cho thấy chuyển hóa của thuốc tương tự IgG nội sinh không gắn VEGF. Chuyển hóa và thải trừ bevacizumab chủ yếu qua con đường thoái hóa protein trong cơ thể mà không phụ thuộc chủ yếu vào chức năng gan và thận.

Thải trừ: Tốc độ thải trừ trung bình là khoảng 0,188 lít/ngày ở nữ và 0,220 lít/ngày ở nam. Sau khi hiệu chỉnh theo cân nặng, ở nam giới có tốc độ thải trừ bevacizumab cao hơn khoảng 17% so với nữ giới. Theo mô hình dược động học 2 ngăn, nửa đời thải trừ ở nam là 18 ngày và ở nữ là 20 ngày. Tốc độ thải trừ của bevacizumab có thể tăng ở bệnh nhân có nồng độ albumin huyết thanh thấp và gánh nặng khối u lớn.

Chỉ định

Ung thư đại trực tràng di căn: Phối hợp với phác đồ hóa chất chứa fluoropyrimidin.

Ung thư biểu mô thận tiến triển hoặc di căn: Phối hợp với interferon alfa-2a.

Ung thư phổi không tế bào nhỏ, không vảy không phẫu thuật được, tiến triển tại chỗ, tái phát hoặc di căn:

Phối hợp với carboplatin và paclitaxel trong phác đồ ban đầu.

Phối hợp với erlotinib trong phác đồ ban đầu ở bệnh nhân đột biến tăng hoạt hóa EGFR.

Ung thư biểu mô buồng trứng, ung thư vôi trứng hoặc ung thư phúc mạc nguyên phát:

Giai đoạn tiến triển (giai đoạn FIGO IIIB, IIIC và IV): Phối hợp với hóa trị carboplatin và paclitaxel sau đó tiếp tục duy trì bevacizumab đơn chất.

Trường hợp tái phát kháng platin: Phối hợp với paclitaxel, pegylated liposomal doxorubicin, hoặc topotecan ở bệnh nhân trải

qua không quá 2 phác đồ điều trị hóa chất, chưa từng điều trị bằng bevacizumab hoặc thuốc ức chế VEGF hoặc thuốc gắn với thụ thể VEGF.

Trường hợp tái phát nhạy cảm platin: Phối hợp carboplatin và paclitaxel, hoặc carboplatin và gemcitabin sau đó duy trì bevacizumab đơn chất ở bệnh nhân chưa từng điều trị bằng bevacizumab hoặc thuốc ức chế VEGF hoặc thuốc gắn thụ thể VEGF.

U nguyên bào thần kinh đệm tái phát ở người lớn.

Ung thư cổ tử cung dai dẳng, tái phát hoặc di căn: Phối hợp với paclitaxel và cisplatin hoặc paclitaxel và topotecan.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với các sản phẩm từ tế bào buồng trứng của chuột lang Trung Quốc, kháng thể tái tổ hợp của người hoặc kháng thể nhân hóa. Phụ nữ mang thai.

Thận trọng

Có nguy cơ gây ra tăng huyết áp nghiêm trọng cho bệnh nhân nên phải theo dõi chặt chẽ huyết áp và ngừng bevacizumab nếu không kiểm soát được huyết áp bằng thuốc hoặc xuất hiện cơn tăng huyết áp ác tính.

Nguy cơ thủng đường tiêu hóa hoặc xuất hiện các đường rò: Đặc biệt là ở bệnh nhân có quá trình viêm trong ổ bụng như bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn. Bệnh nhân ung thư cổ tử cung từng xạ trị, hoặc bệnh nhân từng xuất hiện thủng đường tiêu hóa từng xạ trị đều có nguy cơ này. Tạm dừng bevacizumab ít nhất 28 ngày trước khi phẫu thuật, ít nhất 28 ngày sau phẫu thuật và khi vết thương lành hẳn.

Nguy cơ xuất hiện đường rò nội tạng không xuất phát từ đường tiêu hóa như rò khí - thực quản, phế quản màng phổi, thận, bàng quang... nguy cơ này rất nghiêm trọng thậm chí dẫn đến tử vong.

Tăng nguy cơ xuất huyết tiêu hóa ở người cao tuổi.

Nguy cơ thiếu máu tan huyết vi mạch đã được ghi nhận ở bệnh nhân dùng cùng sunitinib để điều trị ung thư tế bào thận.

Có nguy cơ gây tắc mạch do huyết khối ở cả vi mạch, động mạch và tĩnh mạch: nguy cơ huyết khối động mạch nghiêm trọng thậm chí tử vong đặc biệt ở bệnh nhân có tiền sử huyết khối động mạch, đái tháo đường hoặc tuổi trên 65 và nguy cơ cao nhất là bệnh nhân u nguyên bào thần kinh đệm.

Nguy cơ xuất hiện phản ứng viêm truyền như lên cơn tăng huyết áp, khó thở, phản ứng quá mẫn độ 3, đau ngực, nhức đầu, cứng và viêm cơ hoành...

Hội chứng rối loạn tuần hoàn não sau có hồi phục (PRES): Nguy cơ này xuất hiện sau khi bắt đầu điều trị từ 16 giờ đến 1 năm. Bệnh nhân cần được chụp MRI để chẩn đoán xác định.

Hội chứng thận nghiêm trọng thậm chí tử vong có thể xuất hiện.

Có nguy cơ chảy máu ở phổi mức độ nghiêm trọng thậm chí tử vong. Nguy cơ gây suy tim sung huyết, có thể biểu hiện từ giảm phân suất tống máu thất trái đến suy tim sung huyết có triệu chứng cần điều trị, thậm chí nhập viện. Cần thận trọng ở bệnh nhân mắc kèm các bệnh tim mạch như bệnh mạch vành hoặc suy tim. Những bệnh nhân gặp ADR này là bệnh nhân ung thư vú di căn, đã điều trị hóa chất có anthracyclin hoặc xạ trị thành ngực trái hoặc có yếu tố nguy cơ khác của suy tim.

Giám sát chặt chẽ ở những bệnh nhân có nguy cơ cao và ngừng dùng bevacizumab khi nghi ngờ hoặc xuất hiện các nguy cơ nghiêm trọng kể trên.

Bevacizumab có nguy cơ gây suy giảm chức năng buồng trứng, do vậy nên có biện pháp bảo tồn sinh sản cho phụ nữ mong muốn có con trước khi bắt đầu dùng thuốc.

Thời kỳ mang thai

Phụ nữ trong độ tuổi sinh sản phải có biện pháp tránh thai hiệu quả trong khi đang điều trị và trong 6 tháng sau khi kết thúc điều trị. Không có dữ liệu về việc sử dụng thuốc này trong các thử nghiệm lâm sàng trên phụ nữ mang thai. Dữ liệu trên động vật cho thấy độc tính trên sinh sản bao gồm dị tật. IgG có khả năng qua được nhau thai và bevacizumab có thể ức chế sự hình thành mạch máu ở thai nhi. Do đó thuốc có khả năng gây ra dị tật nghiêm trọng khi dùng trong thai kỳ. Trong thực tế sử dụng, đã quan sát thấy các ca dị tật thai nhi trên phụ nữ mang thai điều trị bằng bevacizumab đơn độc hoặc phối hợp với các thuốc độc tế bào khác. Không sử dụng bevacizumab cho phụ nữ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Không có thông tin về khả năng bài tiết vào sữa mẹ của bevacizumab. Vì IgG của mẹ vẫn được tiết vào sữa và bevacizumab có thể ảnh hưởng đến sự tăng trưởng và phát triển của trẻ, nên phải ngừng cho bú trong suốt thời gian điều trị và ít nhất 6 tháng sau khi kết thúc điều trị.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR nghiêm trọng thường gặp nhất là thủng đường tiêu hóa, xuất huyết, bao gồm xuất huyết ở phổi (thường gặp ở bệnh nhân ung thư phổi tế bào nhỏ), huyết khối động mạch. Các ADR thường quan sát thấy trong các thử nghiệm lâm sàng là tăng huyết áp, mệt mỏi, tiêu chảy hoặc đau bụng.

Rất thường gặp

Máu và hệ bạch huyết: sốt giảm bạch cầu, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu.

Chuyển hóa và dinh dưỡng: chán ăn, sút cân, hạ maggesi huyết, hạ natri huyết.

Thần kinh: suy nhược, mệt mỏi, bệnh lý thần kinh cảm giác ngoại vi, rối loạn ngôn ngữ, rối loạn vị giác, đau đầu.

Mắt: gây ra rối loạn ở mắt, tăng tiết nước mắt.

Tim mạch: tăng huyết áp, thuyên tắc tĩnh mạch.

Hô hấp: viêm mũi, chảy máu cam, ho, khó thở.

Tiêu hóa: xuất huyết trực tràng, viêm dạ dày, táo bón, tiêu chảy, buồn nôn, nôn, đau bụng.

Da và mô dưới da, niêm mạc: biến chứng chậm lành vết thương, khô da, da tróc vảy, da đổi màu.

Cơ - xương: đau cơ, đau khớp.

Thận - tiết niệu: protein niệu.

Sinh dục và sinh sản: suy giảm chức năng buồng trứng.

Thường gặp

Máu và hệ bạch huyết: thiếu máu, giảm bạch cầu lympho, nhiễm khuẩn huyết.

Hệ miễn dịch: phản ứng tiêm truyền, tăng nhạy cảm.

Chuyển hóa và dinh dưỡng: mất nước.

Thần kinh: tai biến mạch máu não, lơ mơ, bất tỉnh.

Tim mạch: suy tim sung huyết, nhịp nhanh trên thất, thuyên tắc động mạch, tắc tĩnh mạch sâu.

Hô hấp: chảy máu ở phổi, ho ra máu, thuyên tắc phổi, thiếu oxygen, khàn tiếng.

Tiêu hóa: thủng đường tiêu hóa, tắc ruột, đường dò trực tràng - âm đạo, rối loạn dạ dày ruột, đau do co thắt cơ vùng chậu.

Da và mô dưới da và niêm mạc: áp xe, viêm mô tế bào, vết ban đỏ mắt cảm giác ở lòng bàn tay - bàn chân.

Cơ - xương: yếu cơ, đau lưng.

Thận - tiết niệu: nhiễm trùng đường tiết niệu.

Sinh dục và sinh sản: đau vùng chậu.

Hiếm gặp

Da, mô mềm: viêm mô hoại tử.

Thần kinh: hội chứng chất trắng não sau có hồi phục.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng hẳn bevacizumab nếu bệnh nhân xuất hiện ADR như thủng hoặc dò ở đường tiêu hóa hoặc/và áp xe ổ bụng, dò nội tạng ngoài đường tiêu hóa, không liền vết thương hoặc biến chứng tại vết thương cần can thiệp y tế, chảy máu nghiêm trọng cần can thiệp y tế, huyết khối động mạch nghiêm trọng, cơn tăng huyết áp ác tính, bệnh não do tăng huyết áp hoặc hội chứng thận hư.

Ngừng hẳn bevacizumab ở bệnh nhân xuất hiện hội chứng PRES. Điều trị tăng huyết áp nếu cần.

Ngừng tạm thời bevacizumab ở bệnh nhân có tăng protein niệu đang chờ đánh giá thêm, bệnh nhân tăng huyết áp nặng không kiểm soát được bằng thuốc hạ áp.

Ngừng truyền khi có các phản ứng tiêm truyền nặng và tiến hành các can thiệp y tế phù hợp.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Thuốc được dùng đường truyền tĩnh mạch, không được tiêm tĩnh mạch. Sử dụng kỹ thuật vô khuẩn phù hợp để pha thuốc. Kiểm tra lọ thuốc bằng cảm quan, loại bỏ lọ thuốc vẩn đục, có kết tủa hoặc thay đổi màu sắc. Pha lượng cần thiết bevacizumab vào dung dịch natri clorid 0,9% dùng cho pha thuốc tiêm truyền để được 100 ml dung dịch truyền tĩnh mạch. Không kết hợp với dung dịch chứa dextrose.

Liều đầu tiên nên được truyền trong vòng hơn 90 phút. Nếu liều đầu dung nạp tốt, liều thứ 2 có thể được truyền trong 60 phút. Nếu dung nạp tốt, các lần sau có thể truyền trong 30 phút.

Liều dùng: Trên bệnh nhân là người trưởng thành, bevacizumab được dùng với liều như sau:

Ung thư đại trực tràng di căn: 5 mg/kg mỗi 2 tuần phối hợp với phác đồ IFL bolus đường tĩnh mạch. Dùng đến khi bệnh tiến triển hoặc xuất hiện độc tính phải ngừng thuốc.

10 mg/kg mỗi 2 tuần phối hợp với phác đồ FOLFOX4 đến khi bệnh tiến triển hoặc xuất hiện độc tính phải ngừng thuốc.

5 mg/kg mỗi 2 tuần hoặc 7,5 mg/kg mỗi 3 tuần khi phối hợp với phác đồ fluoropyrimidin - irinotecan hoặc fluoropyrimidin - oxaliplatin ở bệnh nhân bệnh tiến triển khi đã dùng bevacizumab ở điều trị bước 1.

Ung thư biểu mô thận tiến triển hoặc di căn:

10 mg/kg mỗi 2 tuần. Dùng đến khi bệnh tiến triển hoặc xuất hiện độc tính phải ngừng thuốc.

Ung thư phổi không tế bào nhỏ không hình vảy không phẫu thuật được, tiến triển tại chỗ, tái phát hoặc di căn:

Phối hợp với carboplatin và paclitaxel trong phác đồ ban đầu: 15 mg/kg mỗi 3 tuần. Ở bệnh nhân ung thư phổi tế bào nhỏ liều 7,5 mg/kg mỗi 3 tuần cũng chứng minh được hiệu quả lâm sàng. Phối hợp với erlotinib trong phác đồ ban đầu ở bệnh nhân đột biến tăng EGFR: 15 mg/kg mỗi 3 tuần.

Ung thư biểu mô buồng trứng, ung thư vòm họng hoặc ung thư phúc mạc nguyên phát:

Giai đoạn tiến triển: Phối hợp với phác đồ hóa chất chứa carboplatin và paclitaxel trong 6 chu kỳ và tiếp tục đơn trị liệu cho đến khi bệnh tiến triển hoặc gặp độc tính phải ngừng thuốc hoặc tối đa 15 tháng: 15 mg/kg mỗi 3 tuần.

Tái phát, kháng platin: 10 mg/kg mỗi 2 tuần khi phối hợp với paclitaxel, pegylated liposom doxorubicin, hoặc topotecan hàng tuần hoặc 15 mg/kg mỗi 3 tuần khi phối hợp với topotecan mỗi 3 tuần cho đến khi bệnh tiến triển hoặc không dung nạp được do độc tính.

Tái phát, nhạy cảm với platin: 15 mg/kg mỗi 3 tuần phối hợp với phác đồ hóa chất (carboplatin và paclitaxel trong 6 đến 8 chu kỳ hoặc carboplatin và gemcitabin trong 6 đến 10 chu kỳ) và đơn trị mỗi 3 tuần sau khi kết thúc phác đồ hóa chất cho đến khi bệnh tiến

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 thần 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.