

Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	% so với liều bình thường
> 50	100
40 - 50	70
30 - 40	60
20 - 30	55
10 - 20	45
5 - 10	40

Trẻ em

Chỉ sử dụng bleomycin cho trẻ em trong những trường hợp đặc biệt và tại những cơ sở y tế chuyên khoa. Cách tính liều dùng cho trẻ theo các phác đồ được chỉ định thường dựa trên diện tích bề mặt cơ thể và theo khuyến cáo trong các hướng dẫn điều trị, có thể cần hiệu chỉnh tùy theo các đặc điểm của bệnh nhi.

Tương tác thuốc

Thuốc có độc tính với phổi: Bleomycin làm tăng độc tính trên phổi khi kết hợp với một số thuốc có độc tính với phổi như carmustin, mitomycin, cyclophosphamid, methotrexat và gemcitabin; đặc biệt là khi kết hợp với cisplatin. Do đó thường không kết hợp bleomycin với cisplatin mà chỉ sử dụng cisplatin sau khi đã kết thúc sử dụng bleomycin.

Kết hợp bleomycin, vinblastin và cisplatin có thể làm giảm độ lọc của cầu thận nên cần thận trọng ở bệnh nhân suy giảm nặng chức năng thận.

Vinca alkaloid: Ở bệnh nhân ung thư tinh hoàn, kết hợp bleomycin với vinca alkaloid có thể gây hội chứng Raynaud với các triệu chứng của thiếu máu cục bộ chi, có thể gây hoại tử các phần ngoại vi như ngón tay, chân,...

Bệnh nhân đã hoặc đang xạ trị ngực có tần suất và mức độ của độc tính trên phổi khi sử dụng bleomycin tăng đáng kể.

Bệnh nhân đã hoặc đang xạ trị đầu hoặc cổ có thể có tăng viêm miệng và làm nặng thêm viêm nứt góc miệng, dẫn đến viêm niêm mạc họng và khàn giọng khi sử dụng bleomycin.

Nồng độ oxygen hít vào trên 35% có thể gây suy hô hấp cấp, xơ phổi ở những người bệnh điều trị bằng bleomycin.

Sử dụng các thuốc kích thích bạch cầu sau khi sử dụng bleomycin làm tăng bạch cầu hạt trung tính và các gốc tự do dẫn đến tăng nguy cơ tổn thương phổi.

Các vitamin (acid ascorbic, riboflavin) bất hoạt bleomycin *in vitro*. Digoxin: Có thể làm giảm tác dụng của digoxin do giảm sinh khả dụng đường uống của digoxin.

Phenytoin: Có thể làm giảm tác dụng của phenytoin.

Một số kháng sinh như gentamicin, amikacin và ticarcilin: Bleomycin có thể làm giảm tác dụng kìm khuẩn của kháng sinh.

Ciclosporin hoặc tacrolimus: Có thể gây ức chế miễn dịch quá mức và nguy cơ gây tăng sinh mô bạch huyết.

Clozapin: Tránh kết hợp bleomycin với clozapin do làm tăng nguy cơ gây chứng mất bạch cầu hạt.

Vắc xin sống: Có thể gây nhiễm khuẩn nặng, đe dọa tới tính mạng người bệnh nên tránh sử dụng đồng thời.

Tương kỵ

Tương kỵ với các cation hóa trị II (đặc biệt là đồng) và các hợp chất có nhóm sulfhydryl do tạo phức chelat.

Không trộn lẫn dung dịch bleomycin với dung dịch các acid amin thiết yếu, acid ascorbic, dexamethason, aminophyllin hoặc furosemid.

Không pha thuốc hoặc pha loãng với các dung dịch có đường như glucose (vì mất hoạt tính).

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Tụt huyết áp, sốt, mạch nhanh và các triệu chứng toàn thân của sốc.

Xử trí: Không có thuốc giải độc đặc hiệu và không thể loại bỏ thuốc qua thẩm phân. Chủ yếu là điều trị triệu chứng. Trong trường hợp có biến chứng hô hấp, người bệnh phải được điều trị bằng corticoid và kháng sinh phổ rộng. Cần lưu ý phản ứng trên phổi (xơ phổi) do quá liều thường không hồi phục, trừ trường hợp phát hiện được ở giai đoạn sớm.

Cập nhật lần cuối: 2021.

BORTEZOMIB

Tên chung quốc tế: Bortezomib.

Mã ATC: L01XX32.

Loại thuốc: Chống ung thư, nhóm ức chế proteasome.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc bột pha tiêm dùng một lần: Lọ 1 mg, 2 mg, 3,5 mg.

Dược lực học

Bortezomib là một chất chống ung thư ức chế có phục hồi proteasome 26S (một phức hợp protein làm phân giải các protein đã được ubiquitin hóa). Con đường ubiquitin-proteasome đóng vai trò thiết yếu trong điều hòa nồng độ các protein đặc hiệu trong nội bào, do đó duy trì cân bằng nội môi trong tế bào. Sự ức chế proteasome 26S bởi bortezomib ngăn ngừa sự phân giải protein đích và gây rối loạn các cơ chế cân bằng nội mô bình thường, từ đó dẫn tới chết tế bào. Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy bortezomib là chất độc đối với nhiều tế bào ung thư. Trong khi đó, bortezomib đã được chứng minh làm chậm sự phát triển khối u trên mô hình gây u *in vivo*, kể cả đa u tủy xương.

Dược động học

Sau khi tiêm tĩnh mạch đơn liều bortezomib, nồng độ của bortezomib trong huyết tương giảm theo hai pha: pha phân bố (dưới 10 phút); sau đó là pha thải trừ (khoảng 5 đến 15 giờ). Sự thanh thải giảm khi dùng liều lặp lại. Tỷ lệ liên kết giữa bortezomib với protein huyết tương khoảng 83%. Bortezomib có thể tích phân bố lớn, gợi ý rằng nó được phân bố rộng đến mô ngoại vi. Khả năng ức chế proteasome cao nhất xảy ra sau khi dùng đơn liều khoảng 1 giờ, với mức độ ức chế trung bình là 61%. Bortezomid thải trừ nhanh hơn sau khi dùng liều đầu tiên so với sau khi dùng các liều kế tiếp. Nửa đời thải trừ trung bình sau khi dùng liều đầu tiên là 9 - 15 giờ, còn sau khi dùng nhiều lần là 40 - 193 giờ.

Độ thanh thải toàn thân trung bình sau khi dùng liều đầu tiên 1 mg/m² là 102 lít/giờ và liều 1,3 mg/m² là 112 lít/giờ; còn sau khi dùng nhiều liều kế tiếp 1 mg/m² là 15 - 32 lít/giờ và liều 1,3 mg/m² là 18 - 32 lít/giờ. Con đường chuyển hóa chính của bortezomib thông qua quá trình loại bỏ nhóm boronic (gốc của acid boric) thành những chất chuyển hóa không hoạt tính. Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy bortezomib được chuyển hóa bởi hệ thống enzym cytochrom P450, chủ yếu do các isoenzym 3A4, 2C19, 1A2; sự chuyển hóa qua isoenzym 2D6 và 2C9 là không đáng kể. Nồng độ bortezomib tăng ở những bệnh nhân suy gan vừa và nặng, nhưng không bị ảnh hưởng trong bệnh nhân suy thận.

Chỉ định

Điều trị đa u tủy xương (chưa được điều trị trước đó) ở những bệnh nhân không thể điều trị bằng hóa trị liệu liều cao và cấy ghép tế bào gốc tạo máu (có kết hợp với melphalan và prednisolon).

Điều trị đa u tủy xương tiến triển kể cả trên những bệnh nhân đã

được điều trị trước đó, đã hoặc không thể ghép tế bào gốc tạo máu (đơn trị, hoặc phối hợp với liposom doxorubicin polyethylen glycol hoặc dexamethason).

Bortezomib là thuốc được lựa chọn hàng đầu để điều trị đa u tủy xương ở bệnh nhân đủ điều kiện dùng hóa trị liệu liều cao và phương pháp cấy ghép tế bào gốc tạo máu (có kết hợp với dexamethason, hoặc dexamethason và thalidomid).

U lympho tế bào Mantle (u lympho vùng vỏ).

Chống chỉ định

Mẫn cảm với bortezomib, nguyên tố bor.

Bệnh phổi thâm nhiễm lan tỏa cấp tính và bệnh màng ngoài tim.

Thận trọng

Bortezomib nên được dùng dưới sự giám sát của bác sĩ có kinh nghiệm trong sử dụng thuốc điều trị ung thư.

Trên hệ thần kinh: Điều trị với bortezomib có thể gây ra bệnh thần kinh ngoại vi, mặc dù một số ca mắc bệnh thần kinh vận động - cảm giác kết hợp đã được báo cáo nhưng chủ yếu hay gặp là rối loạn cảm giác. Những triệu chứng xuất hiện trước như tê, đau hoặc cảm giác nóng ở bàn chân hoặc bàn tay và/hoặc các dấu hiệu bệnh lý thần kinh ngoại vi có thể trở nên trầm trọng hơn trong quá trình bệnh nhân điều trị bằng bortezomib. Do vậy bệnh nhân cần được theo dõi các triệu chứng của bệnh thần kinh ngoại vi (như cảm giác bồng, tăng hoặc giảm cảm giác, dị cảm, khó chịu, đau thần kinh hoặc mệt mỏi) trong suốt thời gian điều trị với bortezomib. Những bệnh nhân xuất hiện mới bệnh lý thần kinh ngoại vi hoặc bệnh trở nên trầm trọng hơn có thể cần phải thay đổi liều và/hoặc tần số sử dụng bortezomib.

Trên huyết áp: Khoảng 12% bệnh nhân điều trị bằng bortezomib bị hạ huyết áp tư thế. Hạ huyết áp được quan sát thấy trong suốt quá trình điều trị. Cần thận trọng khi điều trị bortezomib cho bệnh nhân có tiền sử ngất, dùng thuốc có liên quan đến hạ huyết áp, hay bệnh nhân mất nước. Theo dõi hạ huyết áp tư thế có thể bao gồm điều chỉnh các thuốc hạ huyết áp, sự mất nước, hoặc dùng các corticoid khoáng (mineralocorticoid) và/hoặc các thuốc kích thích thần kinh giao cảm.

Trên tiêu hóa: Điều trị bằng bortezomib có thể gây buồn nôn, nôn, tiêu chảy, và táo bón. Do vậy đôi khi cần phải sử dụng thuốc chống nôn và thuốc chống tiêu chảy. Trong nhiều trường hợp cần bù dịch và chất điện giải để tránh mất nước.

Trên huyết học: Giảm tiểu cầu xảy ra trong suốt quá trình điều trị bằng bortezomib (khoảng 40% bệnh nhân). Mức độ tối đa xảy ra vào ngày thứ 11 sau liều đầu tiên và thường được hồi phục trong chu kỳ kế tiếp. Để kiểm soát, cần đếm tổng tế bào máu, đặc biệt là số lượng tiểu cầu trong suốt quá trình điều trị. Sự khởi phát phổ biến nhất ở chu kỳ 1 và 2 nhưng có thể tiếp tục trong suốt quá trình điều trị. Bortezomib có thể gây ra xuất huyết đường tiêu hóa và xuất huyết nội sọ kết hợp với giảm tiểu cầu. Nếu bệnh nhân giảm tiểu cầu mức độ 4, có thể tạm ngừng điều trị bằng bortezomib. Bortezomib ở liều thấp hơn có thể được sử dụng trở lại sau khi vấn đề giảm tiểu cầu được giải quyết.

Trên gan thận: Bortezomib được chuyển hóa bởi các enzym gan, do đó sự thanh thải bortezomib có thể giảm ở những bệnh nhân bị suy gan. Những bệnh nhân này nên được theo dõi chặt chẽ độc tính khi điều trị bằng bortezomib.

Chưa có nghiên cứu lâm sàng khi sử dụng bortezomib ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinin nhỏ hơn 13 ml/phút và bệnh nhân thâm tách máu. Những bệnh nhân này nên được theo dõi chặt chẽ về độc tính khi điều trị bằng bortezomib.

Đối tượng đặc biệt: Chụp X-quang ngực trước khi điều trị để theo dõi bệnh phổi - không tiếp tục điều trị với bortezomib nếu bệnh phổi kẽ phát triển.

Theo dõi nồng độ glucose huyết trên bệnh nhân dùng thuốc hạ glucose huyết dạng uống.

Sự phát triển cấp tính hoặc làm tăng cơn suy tim sung huyết, và/hoặc sự giảm phân suất tống máu của thất trái đã được báo cáo trong quá trình điều trị với bortezomib. Việc lưu giữ dịch có thể là dấu hiệu của triệu chứng suy tim. Do đó bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ hoặc đang mắc bệnh tim phải được theo dõi chặt chẽ.

Phụ nữ còn khả năng sinh đẻ nên tránh mang thai trong khi đang điều trị với bortezomib. Bệnh nhân nam và nữ trong độ tuổi sinh đẻ phải sử dụng các biện pháp tránh thai hiệu quả trong và sau 3 tháng điều trị với bortezomib.

Bortezomib có thể có ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Do đó, khi đang sử dụng bortezomib bệnh nhân phải thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy móc và không nên lái xe hoặc vận hành máy móc nếu gặp các triệu chứng như mệt mỏi, chóng mặt, ngất xỉu, hạ huyết áp tư thế, giảm thị lực.

Thời kỳ mang thai

Không có dữ liệu lâm sàng về sự thải trừ qua nhau thai của bortezomib trong thai kỳ. Khả năng gây quái thai của bortezomib chưa được điều tra đầy đủ.

Bortezomib không ảnh hưởng đến sự phát triển của phôi/bào thai ở chuột cống và thỏ. Các nghiên cứu trên động vật để xác định ảnh hưởng của bortezomib lên quá trình sinh đẻ và sự phát triển sau khi sinh không được thực hiện.

Không nên dùng bortezomib trong thời gian mang thai trừ khi thực sự cần thiết.

Nếu bortezomib được sử dụng trong thời kỳ mang thai, hoặc nếu bệnh nhân có thai trong khi điều trị với bortezomib, bệnh nhân cần được thông báo về khả năng gây nguy hiểm cho thai nhi.

Bệnh nhân sử dụng bortezomib kết hợp với thalidomid nên tuân theo chương trình phòng ngừa mang thai với thalidomid (Thalidomide Celgene® Pregnancy Prevention Programme).

Thời kỳ cho con bú

Mặc dù chưa có dữ liệu về việc bortezomib có bài tiết trong sữa mẹ hay không, tuy nhiên có thể có phản ứng phụ nghiêm trọng ở trẻ bú sữa mẹ khi sử dụng bortezomib, nên ngưng cho con bú trong khi điều trị với bortezomib.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp

Toàn thân: mệt mỏi, đau đầu, huyết áp thấp, đau cơ, sốt, phát ban, khó thở.

Tiêu hóa: táo bón, chán ăn, tiêu chảy.

Thần kinh: dị cảm, bệnh lý thần kinh ngoại vi, rối loạn cảm giác, zona thần kinh, zona thần kinh tái phát.

Ít gặp

Tim mạch: suy tim, hội chứng rối loạn tuần hoàn não sau có khả năng hồi phục khi ngừng điều trị.

Phổi: tăng huyết áp động mạch phổi, bệnh phổi thâm nhiễm tràn lan cấp tính.

Khác: co giật.

Hiếm gặp

Biến chứng thần kinh tự chủ.

Rất hiếm gặp

Bệnh lý chất trắng não đa ổ tiến triển.

Không biết tần số.

Rụng tóc, ức chế tủy xương, tràn mạch máu, tăng acid uric, buồn nôn, viêm niêm mạc miệng, nghẽn mạch huyết khối, hội chứng tiêu khối u, nôn.

Hội chứng ly giải khối u: Bệnh nhân có nguy cơ bị hội chứng này

thường là những bệnh nhân có tổng khối tế bào ác tính lớn trước điều trị. Những bệnh nhân này cần được giám sát chặt chẽ và cần thận trọng thích hợp.

Liều lượng và cách dùng

Dùng bortezomib phải có sự giám sát của bác sĩ có kinh nghiệm sử dụng thuốc điều trị ung thư. Cần phòng ngừa nhiễm virus Herpes, đặc biệt những người có tiền sử bị bệnh zona rất dễ bị tái phát.

Cách dùng

Bortezomib được tiêm tĩnh mạch (3 - 5 giây) hoặc tiêm dưới da. Bortezomib không được dùng qua các đường khác. Tiêm vào ống sống có thể dẫn đến tử vong.

Trước khi dùng, bột bortezomib phải được pha (bởi nhân viên y tế) bằng kỹ thuật vô khuẩn thích hợp. Thuốc sau khi pha có thể được bảo quản ở 25 °C trong lọ gốc hoặc bơm tiêm nhưng phải được tiêm trong vòng 8 giờ sau khi pha dung dịch. Dung dịch bortezomib nên được kiểm tra bằng mắt xem có vẩn đục hay biến đổi màu không, nếu xuất hiện bất thường cần được loại bỏ ngay.

Để tiêm tĩnh mạch, pha lọ bột 3,5 mg bortezomib với 3,5 ml natri clorid 0,9% để được nồng độ thuốc 1 mg/ml. Để tiêm dưới da, pha lọ bột 3,5 mg bortezomib với 1,4 ml natri clorid 0,9% để được nồng độ thuốc 2,5 mg/ml. Nếu tiêm dưới da nồng độ 2,5 mg/ml mà gây phản ứng tại chỗ, có thể sử dụng dung dịch bortezomib 1 mg/ml để tiêm dưới da hoặc cân nhắc tiêm tĩnh mạch ở các liều tiếp theo.

Khi dùng bortezomib với những thuốc khác, lưu ý tham khảo cách dùng của những thuốc này.

Chú ý: Bortezomib là một chất gây độc tế bào. Do đó, cần thận trọng khi xử lý và pha dung dịch bortezomib. Sử dụng găng tay và quần áo bảo hộ khác để tránh tiếp xúc với da.

Phải tuân thủ nghiêm ngặt kỹ thuật vô khuẩn trong suốt quá trình xử lý bortezomib vì nó không chứa chất bảo quản.

Liều lượng

Đa u tủy xương chưa điều trị

Khi dùng bortezomib phối hợp với melphalan và prednison như một phần của liệu pháp VMP (bortezomib, melphalan và prednison) ở bệnh nhân bị đa u tủy xương chưa điều trị, liều bortezomib dành cho người lớn trong 4 chu kỳ đầu, mỗi chu kỳ 6 tuần là 1,3 mg/m² tiêm tĩnh mạch 3 - 5 giây, 2 lần/tuần, trong tuần 1, 2, 4 và 5 (ngày 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 và 32 của chu kỳ 6 tuần) tiếp theo là khoảng thời gian nghỉ 10 ngày (ngày 33 - 42). Với 5 chu kỳ tiếp theo, liều bortezomib tương tự (1,3 mg/m² tiêm tĩnh mạch 3 - 5 giây), 1 lần/tuần trong tuần thứ 1, 2, 4 và 5 (tiêm vào ngày 1, 8, 22, và 29), tiếp đó là 13 ngày nghỉ. Trong tất cả 9 chu kỳ, melphalan liều 9 mg/m² và prednison liều 60 mg/m² được uống một lần/ngày trong ngày 1 - 4.

Đa u tủy xương và u lympho tế bào vỏ tái phát

Trị liệu trong 8 chu kỳ, mỗi chu kỳ 21 ngày: Điều trị theo phác đồ chuẩn cho người lớn là 1,3 mg/m² tiêm tĩnh mạch 3 - 5 giây 2 lần/tuần trong 2 tuần (ngày 1, 4, 8, và 11), tiếp theo là 10 ngày nghỉ (ngày 12 - 21).

Trị liệu kéo dài hơn 8 chu kỳ, mỗi chu kỳ 21 ngày: Bortezomib có thể được dùng theo phác đồ chuẩn hoặc theo phác đồ duy trì (1,3 mg/m² tiêm tĩnh mạch 1 lần/tuần trong 4 tuần (ngày 1, 8, 15 và 22), tiếp theo là 13 ngày nghỉ (ngày 23 - 35).

Điều trị cảm ứng (như liệu pháp đầu tiên) trước khi ghép tế bào gốc
Bệnh nhân cần được điều trị trong 4 chu kỳ, mỗi chu kỳ 21 ngày. Khi sử dụng bortezomib với dexamethason (phác đồ BD) là liệu pháp cảm ứng ở bệnh nhân mới được chẩn đoán bị đa u tủy xương được ghép tế bào gốc tự thân, bortezomib được sử dụng ở liều 1,3 mg/m² tiêm tĩnh mạch 3 - 5 giây 2 lần/tuần trong 2 tuần

(ngày 1, 4, 8, và 11), sau đó là 10 ngày nghỉ (ngày 12 - 21). Trong chu kỳ 1 và 2, dexamethason 40 mg được uống trong các ngày 1 - 4 và 9 - 12; trong chu kỳ 3 và 4, dexamethason 40 mg được dùng uống vào ngày 1 - 4.

Việc sử dụng bortezomib cũng đã được nghiên cứu như là một thành phần của liệu pháp cảm ứng khác ở bệnh nhân mới được chẩn đoán bị đa u tủy xương, sẽ được ghép tế bào gốc tự thân. Tuy nhiên, việc sử dụng những liệu pháp này chưa được thiết lập đầy đủ cho đến thời điểm này.

Điều chỉnh liều

Suy gan: Bệnh nhân suy gan nhẹ không cần điều chỉnh liều và nên được điều trị theo liều khuyến cáo. Bệnh nhân suy gan vừa hoặc nặng nên bắt đầu điều trị bằng bortezomib với liều giảm 0,7 mg/m² mỗi lần tiêm trong chu kỳ điều trị đầu tiên, và tăng liều sau đó lên 1,0 mg/m² hoặc giảm liều tiếp theo xuống 0,5 mg/m² dựa trên khả năng dung nạp của bệnh nhân.

Suy thận: Dược động học của bortezomib không ảnh hưởng ở những bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình ($Cl_{cr} > 20$ ml/phút/1,73 m²); do đó, không cần thiết điều chỉnh liều cho những bệnh nhân này. Hiện chưa biết được dược động học của bortezomib bị ảnh hưởng ở bệnh nhân suy thận nặng nhưng không chạy thận ($Cl_{cr} < 20$ ml/phút/1,73 m²). Vì chạy thận có thể làm giảm nồng độ bortezomib, nên dùng bortezomib sau khi chạy thận.

Bệnh lý thần kinh ngoại vi: Liều lượng và/hoặc tần suất dùng bortezomib nên được điều chỉnh ở những bệnh nhân bị bệnh lý thần kinh ngoại vi trầm trọng. Ở những bệnh nhân mắc bệnh thần kinh ngoại vi cấp 1 (đị cảm, phản xạ yếu, và/hoặc mất phản xạ) mà không đau hoặc mất chức năng, không cần điều chỉnh liều. Tuy nhiên, ở những bệnh nhân mắc bệnh thần kinh ngoại vi cấp 1 có đau hoặc bệnh lý thần kinh ngoại vi cấp 2 (ảnh hưởng tới chức năng), nên giảm liều bortezomib xuống còn 1 mg/m². Ở những bệnh nhân mắc bệnh thần kinh ngoại vi cấp 2 có đau thần kinh hoặc mắc bệnh thần kinh ngoại vi cấp 3 (ảnh hưởng tới các hoạt động sinh hoạt hằng ngày), nên tạm thời ngừng dùng bortezomib; khi hết các biểu hiện độc tính, có thể tái sử dụng bortezomib ở liều 0,7 mg/m² một tuần/lần. Ngừng điều trị với bortezomib ở những bệnh nhân mắc bệnh thần kinh ngoại vi cấp 4 (mất thần kinh cảm giác hoặc đau thần kinh vận động đe dọa đến mạng sống hoặc dẫn đến tình trạng tê liệt). Khuyến cáo rằng bortezomib chỉ nên được sử dụng ở những bệnh nhân đã mắc bệnh thần kinh nặng trước đây sau khi đã đánh giá cẩn thận những rủi ro và lợi ích cho từng bệnh nhân.

Trẻ em: Tính an toàn và hiệu quả của bortezomib chưa được xác định ở trẻ em dưới 18 tuổi.

Người cao tuổi: Không có bằng chứng cho thấy cần điều chỉnh liều ở người trên 65 tuổi bị đa u tủy xương hoặc với u lympho tế bào vỏ. Không có nghiên cứu nào về việc sử dụng bortezomib điều trị đa u tủy xương ở những bệnh nhân cao tuổi chưa được điều trị, nhưng có thể để điều trị hóa chất liều cao với việc cấy ghép tế bào gốc tạo máu. Do đó không có khuyến cáo điều chỉnh liều bortezomib trên những bệnh nhân này.

Một nghiên cứu trên các bệnh nhân u lympho tế bào vỏ không được điều trị trước đó gồm 42,9% bệnh nhân từ 65 - 74 tuổi và 10,4% bệnh nhân ≥ 75 tuổi. Ở bệnh nhân ≥ 75 tuổi, cả hai phác đồ điều trị, VcR-CAP (bortezomib với rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin, và prednison) và R-CHOP (rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin, và prednison) đều ít dung nạp.

Hiệu chỉnh liều theo độc tính

Nếu số lượng tiểu cầu > 70 G/lít, bạch cầu trung tính > 1,0 G/lít, giữ nguyên liều điều trị.

Nếu số lượng tiểu cầu < 30 G/lít, bạch cầu trung tính < 0,75 G/lít, giảm liều điều trị mức độ 1 so với liều ban đầu (ví dụ 1,3 mg/m²/liều sẽ giảm xuống 1 mg/m²/liều, còn nếu liều ban đầu 1 mg/m²/liều sẽ giảm xuống 0,7 mg/m²/liều).

Ngừng dùng bortezomib nếu xuất hiện độc tính độ 3 không liên quan huyết học hoặc độc tính huyết học độ 4 (số lượng tiểu cầu < 25 000/mm³). Khi dấu hiệu độc tính hết, có thể bắt đầu dùng lại bortezomib với liều giảm 25% liều ban đầu (ví dụ liều 1,3 mg/m² giảm xuống 1 mg/m²; liều 1 mg/m² giảm xuống 0,7 mg/m²).

Đối với những bệnh nhân xuất hiện đau thần kinh và/hoặc đau thần kinh ngoại vi trong chế độ điều trị đơn trị hoặc kết hợp, nên có những điều chỉnh liều (xem Bệnh lý thần kinh ngoại vi ở trên).

Tương tác thuốc

Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy bortezomib là một chất ức chế yếu các enzym cytochrom P450 1A2, 2C9, 2D6 và 3A4. Bortezomib ức chế CYP2C19, do vậy bortezomib có thể làm tăng nồng độ của những thuốc là cơ chất của enzym này.

AUC của bortezomib (tiêm tĩnh mạch) tăng 35% khi sử dụng đồng thời với ketoconazol (một chất ức chế CYP3A4 mạnh). Do đó, bệnh nhân nên được theo dõi chặt chẽ khi dùng bortezomib với các chất ức chế CYP3A4 mạnh (ví dụ ketoconazol, hay ritonavir).

AUC của bortezomib (tiêm tĩnh mạch) giảm 45% khi sử dụng đồng thời với rifampicin (chất cảm ứng CYP3A4 mạnh). Do đó, việc sử dụng đồng thời bortezomib với các thuốc cảm ứng mạnh CYP3A4 (như rifampicin, carbamazepin, phenytoin, phenobarbital và có St. John) không được khuyến cáo vì hiệu quả lâm sàng có thể giảm.

AUC của bortezomib (tiêm tĩnh mạch) tăng 17% khi sử dụng đồng thời với melphalan - prednison.

Không thấy tương tác giữa bortezomib (tiêm tĩnh mạch) và dexamethason (chất cảm ứng CYP3A4 yếu); giữa bortezomib và omeprazol (một chất ức chế CYP2C19 mạnh).

Hạ glucose huyết và tăng glucose huyết được báo cáo bất thường và thông thường trên bệnh nhân đái tháo đường đang dùng thuốc hạ glucose huyết dạng uống với bortezomib. Do đó, khi điều trị đồng thời với bortezomib, cần phải theo dõi chặt chẽ glucose huyết và có thể phải điều chỉnh liều thuốc hạ glucose huyết của bệnh nhân đang điều trị với thuốc hạ glucose huyết.

Tương kỵ

Thuốc này không được trộn lẫn với các chất khác trừ natri clorid.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Sự khởi phát cơn hạ huyết áp cấp tính và giảm tiểu cầu với kết cục tử vong được ghi nhận ở bệnh nhân dùng gấp hai lần liều khuyến cáo.

Xử trí: Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Cần theo dõi các dấu hiệu sống của bệnh nhân và chăm sóc hỗ trợ thích hợp để duy trì huyết áp (như bù dịch, uống thuốc tăng huyết áp, và/hoặc thuốc làm tăng trương lực cơ) và nhiệt độ cơ thể.

Cập nhật lần cuối: 2017.

BOSENTAN

Tên chung quốc tế: Bosentan.

Mã ATC: C02KX01.

Loại thuốc: Thuốc trị tăng áp động mạch phổi, chất đối kháng thụ thể endothelin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén bao phim (dưới dạng muối monohydrat): 62,5 mg, 125 mg.

Viên nén pha hỗn dịch uống: 32 mg.

Dược lực học

Bosentan là thuốc đối kháng receptor endothelin (endothelin receptor antagonist), tác động bằng cách phong bế tác dụng của các chất nội mạch, là những chất gây co mạch mạnh. Do vậy, bosentan làm giãn nở mạch máu. Bosentan phong bế cả receptor ET_A và ET_B, trong khi ambrisentan và sitaxentan chỉ tác dụng chọn lọc trên ET_A. Bosentan được chỉ định chủ yếu trong tăng áp động mạch phổi (PAH).

Ở người lớn, bosentan cải thiện khả năng hoạt động và giảm diễn biến xấu của tình trạng lâm sàng. Nghiên cứu về hiệu quả của bosentan được chứng minh ở những người có rối loạn chức năng ở mức độ II-IV (theo phân loại của WHO) với nguyên nhân do vô căn hay di truyền là 60%, PAH kết hợp với bệnh của mô liên kết là 21% và PAH kết hợp cùng bệnh tim bẩm sinh có shunt trái - phải là 18%. Ở trẻ em từ 3 tuổi trở lên có PAH vô căn hoặc bẩm sinh, bosentan cải thiện sức kháng của động mạch phổi, giúp cải thiện khả năng hoạt động và thể lực của trẻ.

Dược động học

Hấp thu: Bosentan hấp thu qua đường tiêu hóa với sinh khả dụng tuyệt đối khoảng 50%. Nồng độ đỉnh trong huyết thanh xuất hiện sau khi uống 3 đến 5 giờ (đối với người lớn), và 1 đến 4 giờ (đối với trẻ em). Thức ăn không ảnh hưởng đến hấp thu thuốc.

Phân bố, chuyển hóa: Hơn 98% gắn với protein huyết tương, chủ yếu là albumin. Bosentan chuyển hóa qua cytochrom P450 ở gan, phân nhóm CYP2C9, CYP3A4, và có thể cả CYP2C19. Bosentan gây cảm ứng các enzym này. Sau khi dùng đa liều, nồng độ bosentan trong huyết tương giảm dần 50% đến 60% so với khi dùng đơn liều. Bosentan chuyển hóa thành 3 chất, trong đó có một chất vẫn còn hoạt tính.

Thải trừ: Thuốc thải trừ chủ yếu qua mật, một phần qua thận (dưới 3%), độ thanh thải là 4 lít/giờ. Nửa đời thải trừ là 5 giờ.

Chỉ định

Tăng áp động mạch phổi.

Xơ cứng bì hệ thống với tình trạng loét đầu chi tiến triển.

Chống chỉ định

Huyết áp tâm thu dưới 85 mmHg.

Phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ khi chưa chắc chắn kết quả thử thai âm tính.

Khi nồng độ aminotransferase lớn hơn 3 lần mức bình thường.

Porphyria cấp tính.

Dùng cùng cyclosporin hoặc glyburid.

Mẫn cảm với bosentan.

Thận trọng

Vì bosentan có nguy cơ cao gây độc cho gan nên cần kiểm tra chức năng gan trước khi điều trị, hàng tháng trong khi điều trị và sau 2 tuần mỗi khi tăng liều.

Giảm nồng độ hemoglobin và hematocrit dẫn đến thiếu máu liên quan đến liều bosentan đã được báo cáo, thậm chí đến mức phải truyền máu. Vì vậy cần kiểm soát nồng độ hemoglobin trước và trong khi điều trị (kiểm soát hàng tháng trong 4 tháng đầu, sau đó cứ 3 tháng một lần). Không ngừng thuốc đột ngột.

Ứ dịch và phù ngoại vi có thể xuất hiện, đôi khi trong vài tuần đầu điều trị, dẫn đến phải ngừng điều trị và can thiệp thuốc.

Thuốc ảnh hưởng đến sinh sản như giảm số lượng tinh trùng và sự phát triển của thai nhi. Áp dụng biện pháp tránh thai trong khi dùng thuốc và tiếp tục cho đến ít nhất 1 tháng sau khi ngừng thuốc là cần thiết.

Có thể xuất hiện phù phổi, đặc biệt ở bệnh nhân có thuyên tắc mạch phổi, cần nhắc ngừng thuốc trong trường hợp này.