

CETUXIMAB

Tên chung quốc tế: Cetuximab.

Mã ATC: L01XC06.

Loại thuốc: Chống ung thư.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch tiêm truyền tĩnh mạch: 2 mg/ml (100 mg, 200 mg); 5 mg/ml (20 ml, 100 ml).

Dược lực học

Thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì (EGFR: Epidermal growth factor receptor) là một glycoprotein xuyên màng thuộc phân họ của thụ thể tyrosin kinase typ I, bao gồm EGFR (HER1), HER2, HER3 và HER4. EGFR là một phần trong đường dẫn truyền tín hiệu liên quan đến việc kiểm soát sự sinh tồn tế bào, sự tiến triển chu trình tế bào, sự sinh mạch, sự di cư và sự xâm lấn hoặc di căn tế bào. Cetuximab là một kháng thể đơn dòng lai tái tổ hợp (chuỗi nặng IgG₁ và chuỗi nhẹ kappa từ người kết hợp chuỗi Fv từ chuỗi nhất), có tác dụng đặc hiệu kháng EGFR. Thuốc này có ái lực gắn với EGFR cao hơn khoảng 5 - 10 lần so với các liên kết nội sinh và ức chế chức năng của thụ thể này. Thử nghiệm *in vitro* và *in vivo* trên động vật đã chỉ ra rằng sự gắn kết của cetuximab với EGFR ngăn chặn sự phosphoryl hóa và sự kích hoạt các kinase liên quan đến thụ thể; điều này dẫn đến ức chế sự tăng trưởng tế bào, dẫn đến sự chết theo chương trình, giảm sản xuất metalloproteinase và yếu tố tăng trưởng biểu bì mạch máu. Cetuximab cũng nhắm vào các tế bào có chức năng miễn dịch gây độc tế bào hướng đến các tế bào bướu biểu lộ EGFR (cơ chế gây độc tế bào bởi tế bào phụ thuộc kháng thể - ADCC: Antibody-dependent cell mediated cytotoxicity). Sự truyền tín hiệu của EGFR dẫn đến sự hoạt hóa thể RAS tự nhiên, tế bào có đột biến RAS không bị ảnh hưởng bởi sự ức chế EGFR. Cetuximab không gắn vào các thụ thể khác thuộc nhóm HER.

Dược động học

Dược động học của thuốc phụ thuộc vào liều khi dùng liều hàng tuần 5 - 500 mg/m². Diện tích dưới đường cong (AUC) của cetuximab không đổi ở liều > 200 mg/m². Khi sử dụng cetuximab với liều khởi đầu 400 mg/m², thể tích phân bố trung bình đạt mức tương đương với không gian mạch máu (2,9 lít/m², thay đổi từ 1,5 - 6,2 lít/m²), giá trị thể tích phân bố không phụ thuộc liều. C_{max} trung bình (± độ lệch chuẩn) là 185 ± 55 microgam/ml. Độ thanh thải trung bình là 0,022 lít/giờ/m². Cetuximab có nửa đời thải trừ dài với giá trị trung bình là 112 giờ (thay đổi từ 63 - 230 giờ). Nồng độ cetuximab trong huyết thanh đạt đến mức ổn định sau 3 tuần điều trị cetuximab đơn thuần. Nồng độ đỉnh trung bình của cetuximab là 155,8 microgam/ml trong tuần thứ 3 và 151,6 microgam/ml vào tuần thứ 8, trong khi đó nồng độ đáy trung bình của cetuximab tương ứng là 41,3 và 55,4 microgam/ml. Trong một nghiên cứu điều trị cetuximab phối hợp với irinotecan, nồng độ đáy trung bình của cetuximab là 50,0 microgam/ml trong tuần 12 và 49,4 microgam/ml trong tuần 36.

Có nhiều con đường được mô tả là góp phần chuyển hóa các kháng thể. Tất cả các con đường này đều liên quan đến sự thoái biến sinh học các kháng thể thành các phân tử nhỏ hơn, như các peptid nhỏ hoặc các acid amino.

Chỉ định

Ung thư đại trực tràng di căn có KRAS tự nhiên (không đột biến) có biểu hiện thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì (EGFR).

Phối hợp với FOLFIRI (irinotecan, fluorouracil, leucovorin) trong điều trị bước đầu.

Phối hợp với irinotecan ở bệnh nhân đã kháng với phác đồ hoá chất

có irinotecan.

Cetuximab đơn trị liệu cho bệnh nhân đã thất bại với phác đồ hóa chất có oxaliplatin và phác đồ hóa chất có irinotecan hoặc ở bệnh nhân không dung nạp irinotecan.

Điều trị ung thư tế bào vảy vùng đầu, cổ

Kết hợp với xạ trị đối với trường hợp bệnh tiến triển tại chỗ.

Kết hợp với hóa trị có platin và fluorouracil là điều trị bước đầu bệnh tái phát tại chỗ hoặc di căn.

Đơn trị liệu đối với trường hợp bệnh tái phát hoặc di căn đã thất bại với hóa trị có platin.

Chống chỉ định

Không dùng cetuximab ở những bệnh nhân có tiền sử quá mẫn với cetuximab (độ 3 hoặc 4 theo tiêu chuẩn thuật ngữ thường gặp về các biến cố bất lợi của Viện Ung thư quốc gia Hoa Kỳ - CTCAE). Phối hợp cetuximab với oxaliplatin trên những bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn (mCRC) có RAS đột biến hoặc mCRC với tình trạng RAS chưa được biết.

Thận trọng

Phản ứng liên quan đến tiêm truyền, bao gồm phản ứng phản vệ

Phản ứng nghiêm trọng liên quan đến tiêm truyền, bao gồm các phản ứng phản vệ, có thể thường xảy ra, trong vài trường hợp có thể gây tử vong. Khi xảy ra phản ứng liên quan đến tiêm truyền nghiêm trọng cần ngay lập tức và vĩnh viễn ngừng sử dụng cetuximab và có thể cần điều trị cấp cứu. Một vài trong số những phản ứng này có thể là phản ứng có bản chất phản vệ hoặc phản ứng giả phản vệ hoặc điển hình của hội chứng phóng thích cytokin (CRS). Các triệu chứng này có thể xảy ra trong lần tiêm truyền đầu tiên và cho đến nhiều giờ sau đó hoặc trong những lần tiêm truyền tiếp theo. Khuyến cáo nên cảnh báo bệnh nhân về khả năng có thể xảy ra phản ứng muộn này và hướng dẫn họ liên hệ ngay với bác sĩ nếu xảy ra các phản ứng hay dấu hiệu liên quan đến phản ứng tiêm truyền. Các triệu chứng có thể bao gồm co thắt phế quản, mày đay, tăng hay hạ huyết áp, bất tỉnh hoặc sốc. Trong vài trường hợp hiếm, đã quan sát thấy đau thắt ngực, nhồi máu cơ tim hoặc ngưng tim. Các phản ứng phản vệ có thể xảy ra sớm trong vòng vài phút của lần tiêm truyền đầu tiên do hình thành kháng thể IgE phản ứng chéo với cetuximab. Nguy cơ gặp phản ứng phản vệ tăng cao ở bệnh nhân có tiền sử dị ứng với thịt đỏ hoặc rệp cắn hoặc dương tính với xét nghiệm kháng thể IgE kháng cetuximab (α-1-3-galactos). Đối với những bệnh nhân này, chỉ nên sử dụng cetuximab sau khi đã đánh giá cẩn thận lợi ích/nguy cơ, bao gồm các điều trị thay thế, và chỉ sử dụng dưới sự giám sát chặt chẽ của người đã được huấn luyện và có sẵn các thiết bị hồi sức.

Liều đầu tiên nên được truyền chậm và tốc độ không được vượt quá 5 mg/phút trong khi các dấu hiệu sống phải được theo dõi kỹ trong ít nhất 2 giờ. Nếu trong suốt lần truyền đầu tiên, một phản ứng liên quan đến tiêm truyền xảy ra trong vòng 15 phút đầu, nên ngưng truyền thuốc. Nên đánh giá lợi ích/nguy cơ cẩn thận bao gồm đánh giá xem bệnh nhân có thể hình thành kháng thể IgE trước khi tiến hành lần tiêm truyền tiếp theo.

Nếu phản ứng liên quan đến tiêm truyền xảy ra muộn trong khi tiêm truyền hay trong lần tiêm truyền tiếp theo, việc xử trí sẽ tùy thuộc vào mức độ nghiêm trọng của nó:

Mức 1: Tiếp tục tiêm truyền chậm dưới sự giám sát chặt chẽ.

Mức 2: Tiếp tục tiêm truyền chậm và ngay lập tức điều trị triệu chứng.

Mức 3 và 4: Ngưng tiêm truyền ngay lập tức, điều trị triệu chứng tích cực và chống chỉ định sử dụng cetuximab sau đó.

Một hội chứng phóng thích cytokin (CRS) đặc hiệu xảy ra trong vòng 1 giờ sau khi tiêm truyền và thường ít kèm theo co thắt phế quản và mày đay. CRS thường nghiêm trọng nhất khi liên quan đến

lần tiêm truyền đầu tiên.

Các phản ứng liên quan đến tiêm truyền nhẹ hoặc trung bình rất thường xảy ra, bao gồm các triệu chứng như sốt, ớn lạnh, chóng mặt hoặc khó thở, xảy ra trong mối liên hệ chặt chẽ đến thời gian chủ yếu với lần tiêm truyền cetuximab đầu tiên.

Nếu bệnh nhân bị phản ứng liên quan đến tiêm truyền mức độ nhẹ hoặc trung bình, có thể giảm tốc độ truyền. Khuyến cáo nên duy trì tốc độ truyền thấp hơn cho những lần truyền sau.

Cần thiết phải giám sát chặt chẽ các bệnh nhân, đặc biệt là trong suốt lần tiêm truyền đầu tiên. Khuyến cáo lưu ý đặc biệt đối với bệnh nhân có tình trạng cơ năng kém và bệnh lý tim phổi trước đó.

Rối loạn hô hấp

Các trường hợp bị bệnh phổi mô kẽ đã được báo cáo với phần lớn những bệnh nhân từ dân số Nhật Bản. Nếu bệnh nhân được chẩn đoán là bệnh phổi mô kẽ thì nên ngừng điều trị cetuximab và phải tiến hành điều trị thích hợp bệnh lý phổi này.

Phản ứng ngoài da

Tác dụng phụ chủ yếu của cetuximab là phản ứng ngoài da có thể trở nên nghiêm trọng, đặc biệt trong liệu pháp phối hợp với hóa trị. Nguy cơ của nhiễm trùng thứ phát (chủ yếu là do vi khuẩn) tăng lên và đã có các báo cáo về các trường hợp mắc hội chứng chốc đầu do *Staphylococcus*, niêm mạc hoại tử và nhiễm khuẩn huyết, trong một số trường hợp có thể gây tử vong.

Phản ứng ngoài da là rất phổ biến và có thể dẫn đến gián đoạn hoặc ngừng điều trị. Theo hướng dẫn thực hành lâm sàng, để phòng tránh thì nên xem xét việc uống các tetracyclin (6 - 8 tuần) và bôi ngoài da kem hydrocortison 1% có giữ ẩm. Corticosteroid dùng ngoài có tác dụng từ trung bình đến nặng hoặc tetracyclin đường uống đã được sử dụng để điều trị các phản ứng ngoài da.

Rối loạn điện giải

Thường xảy ra giảm liên tục nồng độ magesi trong huyết thanh và có thể gây giảm magesi huyết nghiêm trọng. Tình trạng này có thể hồi phục sau khi ngừng điều trị cetuximab. Ngoài ra, có thể xảy ra giảm kali huyết do tiêu chảy. Giảm calci trong máu có thể xảy ra, đặc biệt trong điều trị phối hợp với phác đồ hóa trị có platin, tần xuất giảm calci huyết nghiêm trọng có thể tăng.

Khuyến cáo nên xác định nồng độ điện giải huyết thanh trước và định kỳ trong thời gian điều trị bằng cetuximab. Nên bù điện giải thích hợp. Giảm bạch cầu đa nhân trung tính và biến chứng nhiễm trùng liên quan Bệnh nhân điều trị cetuximab phối hợp với hóa trị có platin sẽ có nguy cơ cao bị giảm bạch cầu đa nhân trung tính nghiêm trọng, tình trạng này có thể dẫn đến các biến chứng nhiễm trùng tiếp theo như sốt giảm bạch cầu, viêm phổi hoặc nhiễm trùng. Nên theo dõi cẩn thận những bệnh nhân này, đặc biệt là những người có tổn thương ngoài da, viêm niêm mạc hay tiêu chảy vì dễ bị nhiễm trùng hơn.

Các rối loạn tim mạch

Sự gia tăng tần suất các trường hợp biến cố tim mạch nặng và đôi khi gây tử vong và các trường hợp tử vong do điều trị đã được quan sát thấy trong điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ, ung thư tế bào vảy đầu và cổ và ung thư đại trực tràng. Trong vài nghiên cứu mối liên quan với tuổi ≥ 65 hoặc tình trạng tổng thể được ghi nhận. Khi kê đơn cetuximab, nên lưu ý đến tình trạng tim mạch và tình trạng tổng thể của bệnh nhân và các hoạt chất gây độc trên tim mạch được sử dụng đồng thời như fluoropyrimidin.

Tổn thương mắt

Các trường hợp viêm giác mạc và viêm loét giác mạc đã được báo cáo khi sử dụng cetuximab. Khuyến cáo những bệnh nhân có dấu hiệu và triệu chứng viêm giác mạc cấp tính hoặc trở nên xấu đi: viêm mắt, chảy nước mắt, nhạy cảm với ánh sáng, nhìn mờ, đau

mắt và/hoặc đỏ mắt nên đến gặp bác sỹ nhãn khoa.

Nếu được chẩn đoán là viêm giác mạc, nên cân nhắc cẩn thận giữa lợi ích và rủi ro khi tiếp tục điều trị. Nếu được chẩn đoán là viêm loét giác mạc thì việc điều trị với cetuximab cần được gián đoạn hoặc ngừng.

Khuyến cáo nên đặc biệt chú ý tới những bệnh nhân có tiền sử viêm giác mạc, viêm loét giác mạc hoặc mắt khô nặng. Sử dụng kính áp tròng cũng có thể là một yếu tố nguy cơ gây viêm loét giác mạc.

Bệnh nhân ung thư đại trực tràng có gen RAS đột biến

Cetuximab không nên sử dụng điều trị cho bệnh nhân ung thư đại trực tràng có gen RAS đột biến hoặc bệnh nhân mà tình trạng RAS của bướu chưa xác định. Kết quả từ những nghiên cứu lâm sàng cho thấy sự cân bằng giữa lợi ích - nguy cơ âm tính ở bệnh nhân có RAS đột biến. Đặc biệt, khi kết hợp với truyền tĩnh mạch liên tục acid 5-fluorouracil/folinic + oxaliplatin cho thấy tác động tiêu cực trên PFS (thời gian sống không tiến triển) và OS (thời gian sống chung) ở những bệnh nhân này.

Kết quả tương tự cũng được báo cáo khi cetuximab được dùng như thuốc thêm vào với liệu pháp phối hợp XELOX + bevacizumab (CAIRO2). Tuy nhiên, trong nghiên cứu này đã chứng minh không có hiệu quả tích cực trên PFS hoặc OS ở các bệnh nhân có KRAS tự nhiên.

Các trường hợp đặc biệt

Cho đến nay, các nghiên cứu chỉ được thực hiện ở những bệnh nhân có chức năng gan, thận tốt (creatinin huyết thanh $\leq 1,5$ lần, các men transaminase ≤ 5 lần và bilirubin trong máu $\leq 1,5$ lần giới hạn trên của mức bình thường). Cetuximab chưa được nghiên cứu ở các bệnh nhân bị một hoặc nhiều các thông số xét nghiệm bất thường sau: Hemoglobin < 9 g/dl; số lượng bạch cầu $< 3\ 000/\text{mm}^3$, số lượng tuyệt đối của bạch cầu đa nhân trung tính $< 1\ 500/\text{mm}^3$, tiểu cầu $< 100\ 000/\text{mm}^3$.

Có rất ít kinh nghiệm trong sử dụng cetuximab phối hợp với xạ trị trong điều trị ung thư đại trực tràng.

Ảnh hưởng trên khả năng lái xe và vận hành máy móc

Không có nghiên cứu ảnh hưởng trên khả năng lái xe và vận hành máy móc được thực hiện. Nếu những bệnh nhân điều trị có triệu chứng ảnh hưởng đến khả năng tập trung và phản xạ, được khuyến cáo không nên lái xe và vận hành máy móc đến khi tác dụng phụ giảm.

Thời kỳ mang thai

Các nghiên cứu trên động vật cho thấy cetuximab có thể qua được hàng rào nhau thai. Bên cạnh đó các nghiên cứu còn cho thấy sự tăng tỷ lệ sảy thai phụ thuộc liều cetuximab. Do vậy mặc dù chưa có những dữ liệu đầy đủ về ảnh hưởng của cetuximab đến phụ nữ mang thai, nhà sản xuất khuyến cáo chỉ dùng cetuximab trong trường hợp này khi đã cân nhắc kỹ yếu tố nguy cơ/lợi ích.

Phụ nữ và nam giới trong độ tuổi sinh sản nên sử dụng các biện pháp tránh thai trong và sau 6 tháng điều trị bằng cetuximab.

Thời kỳ cho con bú

Chưa biết liệu cetuximab có được bài tiết vào sữa hay không, tuy nhiên kháng thể IgG₁ có thể được tìm thấy trong sữa mẹ. Do khả năng xảy ra các phản ứng bất lợi nghiêm trọng, cần cân nhắc kỹ yếu tố nguy cơ/lợi ích trước khi điều trị cetuximab cho phụ nữ đang cho con bú. Cetuximab có nửa đời thải trừ dài, do vậy cần ngừng cho trẻ bú trong và sau 60 ngày sử dụng cetuximab.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Rất thường gặp

Chuyển hóa: hạ magesi huyết.

Gan: tăng nồng độ enzym gan (ASAT, ALAT, AP).

Da: mụn trứng cá, bong vảy, da khô, phản ứng da, mề đay, ngứa, phát ban.

Khác: các phản ứng nhẹ hoặc trung bình liên quan đến truyền dịch.

Thường gặp

Chuyển hóa: mất nước đặc biệt sau tiêu chảy, hạ calci huyết, chán ăn.
Thần kinh: đau đầu.

Toàn thân: ớn lạnh, chóng mặt, sốt, đau đầu, chứng tăng lông tóc, sốc, phản ứng quá mẫn nặng (đôi khi gây tử vong) (có thể tri hoãn khởi phát), mệt mỏi.

Mắt: viêm kết mạc.

Hô hấp: co thắt phế quản, khó thở.

Tiêu hóa: tiêu chảy, buồn nôn, ói mửa.

Ít gặp

Mắt: viêm mi mắt, viêm giác mạc.

Máu: huyết khối mạch xa.

Hô hấp: tắc mạch phổi, bệnh phổi khe kẽ.

Rất hiếm gặp

Hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử thượng bì nhiễm độc.

Chưa xác định được tần suất

Thần kinh: viêm màng não vô khuẩn.

Da: tổn thương da bội nhiễm, bệnh về móng tay.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Cetuximab phải được sử dụng dưới sự giám sát của bác sĩ có kinh nghiệm trong việc sử dụng thuốc chống ung thư. Cần phải theo dõi chặt chẽ trong suốt thời gian truyền cetuximab và cho đến ít nhất 1 giờ sau khi kết thúc truyền cetuximab. Phải sẵn sàng các phương tiện hồi sức. Cetuximab được tiêm truyền tĩnh mạch. Không nên tiêm tĩnh mạch nhanh. Liều đầu tiên được tiêm truyền trong 2 giờ, các liều hàng tuần tiếp theo được tiêm truyền trong 1 giờ. Tốc độ truyền tối đa là 10 mg/phút.

Trước khi tiêm truyền, cần kiểm tra trực quan thể chất và sự đổi màu của cetuximab. Dung dịch cetuximab tiêm truyền trong suốt, không màu và có thể chứa một lượng nhỏ các tiểu phân cetuximab vô định hình trắng dễ thấy. Không nên pha loãng hay lắc lọ cetuximab.

Có thể dùng bơm truyền dịch hoặc bơm tiêm để truyền thuốc. Cetuximab phải được lọc qua màng lọc có khả năng liên kết protein thấp của bộ tiêm truyền với kích thước lỗ mắt lọc 0,22 micromet. Phải sử dụng một đường truyền riêng biệt để truyền cetuximab và đường truyền này phải được rửa sạch bằng dung dịch natri clorid vô khuẩn 0,9% khi kết thúc truyền thuốc.

Cetuximab 5 mg/ml tương hợp với:

Các loại túi polyethylen (PE), ethyl vinyl acetat (EVA) hoặc polyvinyl clorid (PVC);

Các loại bộ dây truyền PE, EVA, PVC, polyolefin thermoplast (TP) hoặc polyurethan (PUR);

Các loại bơm tiêm polypropylen (PP) dùng cho bơm ống tiêm.

Cetuximab không chứa bất cứ chất bảo quản kháng khuẩn hoặc chất kim khuẩn. Vì vậy phải bảo đảm xử lý vô khuẩn khi chuẩn bị truyền thuốc. Khuyến cáo phải dùng ngay sau khi mở lọ thuốc.

Liều lượng

Thuốc chuẩn bị trước truyền

Để giảm thiểu nguy cơ của các phản ứng liên quan đến truyền cetuximab, bệnh nhân nên được sử dụng một loại thuốc kháng histamin H₁ (ví dụ 50 mg truyền tĩnh mạch diphenhydramin hydroclorid 30 - 60 phút trước liều cetuximab đầu tiên). Dựa trên sự xuất hiện và mức độ nghiêm trọng của các phản ứng truyền trước đó, tiếp tục điều trị trước với một thuốc kháng histamin cho liều cetuximab tiếp theo.

Ung thư đại trực tràng di căn, có KRAS tự nhiên (không có đột biến):

Liều khởi đầu: 400 mg/m² truyền trong 120 phút.

Liều duy trì: 250 mg/m² truyền hơn 60 phút mỗi tuần cho đến khi bệnh tiến triển hoặc độc tính không thể chấp nhận được; tốc độ truyền tối đa không được vượt quá 10 mg/phút.

Lưu ý: Nếu được kết hợp với irinotecan hoặc FOLFIRI (irinotecan, fluorouracil, leucovorin), kết thúc truyền cetuximab 1 giờ trước irinotecan hoặc FOLFIRI.

Ung thư tế bào vảy vùng đầu, cổ:

Liều khởi đầu: 400 mg/m² truyền trong 120 phút.

Liều duy trì: 250 mg/m² truyền trên 60 phút mỗi tuần; tốc độ truyền tối đa không được vượt quá 10 mg/phút.

Lưu ý:

Nếu được kết hợp với xạ trị: Dùng liều tải 1 tuần trước khi bắt đầu quá trình xạ trị, liều duy trì hàng tuần nên được hoàn thành 1 giờ trước khi xạ trị trong thời gian xạ trị (6 đến 7 tuần).

Nếu được kết hợp với hóa trị: Dùng liều tải vào ngày bắt đầu của hóa trị liệu, liều duy trì hàng tuần nên được hoàn thành 1 giờ trước khi hóa trị; tiếp tục cho đến khi bệnh tiến triển hoặc độc tính không thể chấp nhận được.

Đơn trị liệu: Liều hàng tuần nên được tiếp tục cho đến khi bệnh tiến triển hoặc độc tính không thể chấp nhận được.

Điều chỉnh liều trong các trường hợp đặc biệt

Phản ứng có liên quan đến truyền dịch: Những bệnh nhân có phản ứng ở cấp độ 1 hoặc 2 hoặc phản ứng không nghiêm trọng nên giảm tốc độ tiêm truyền 50%. Những bệnh nhân có phản ứng nghiêm trọng, cần can thiệp y tế và/hoặc nhập viện, nên ngừng ngay và vĩnh viễn không điều trị bằng cetuximab.

Độc tính ngoài da: Những bệnh nhân có phát ban mụn trứng cá nghiêm trọng, nên tạm dừng điều trị cetuximab, và liều tiếp theo nên giảm hoặc ngừng điều trị tùy thuộc vào đáp ứng của bệnh nhân (xem Bảng 1).

Bảng 1. Sự thay đổi liều cetuximab theo phát ban mụn trứng cá nghiêm trọng

Triệu chứng phát ban mụn trứng cá nghiêm trọng	Sự can thiệp	Kết quả	Liều cetuximab
Xuất hiện lần đầu	Dừng điều trị cetuximab 1 - 2 tuần	Tốt lên	Tiếp tục liều hàng tuần 250 mg/m ²
		Không tốt lên	Ngừng điều trị cetuximab
Xuất hiện lần thứ hai	Dừng điều trị cetuximab 1 - 2 tuần	Tốt lên	Giảm liều hàng tuần xuống 200 mg/m ²
		Không tốt lên	Ngừng điều trị cetuximab
Xuất hiện lần thứ ba	Dừng điều trị cetuximab 1 - 2 tuần	Tốt lên	Giảm liều hàng tuần xuống 150 mg/m ²
		Không tốt lên	Ngừng điều trị cetuximab
Xuất hiện lần thứ tư	Ngừng điều trị cetuximab		

Độc tính phổi: Khởi phát hoặc các triệu chứng phổi trở nên nghiêm trọng, tạm thời dừng điều trị cetuximab. Nếu bệnh phổi kẽ được xác nhận, nên ngừng sử dụng cetuximab vĩnh viễn.

Trẻ em: Tính an toàn và hiệu quả của cetuximab ở trẻ em dưới 18 tuổi chưa được chứng minh. Không có dấu hiệu an toàn được xác định cho trẻ em từ báo cáo nghiên cứu phase I.

Người già: Không cần điều chỉnh liều ở người già, nhưng kinh nghiệm dùng thuốc này ở người già ≥ 75 tuổi còn hạn chế.

Tương tác thuốc

Thuốc chống ung thư: Không có tương tác dược động học giữa cetuximab với irinotecan.

Xạ trị: Có thể có tương tác dược lý tiềm tàng gây ra tử vong, độc tính trên tim, nguy cơ về tác dụng phụ trên da. Tử vong và độc tính trên tim nghiêm trọng xảy ra trên những bệnh nhân ung thư tế bào vảy ở cổ và đầu tiên triển tại chỗ sử dụng cetuximab, cisplatin và xạ trị. 87% bệnh nhân ung thư tế bào vảy ở cổ và đầu tiên triển tại chỗ sử dụng cetuximab và xạ trị đồng thời được báo cáo có phát ban. Tỷ lệ nhiễm độc phóng xạ muộn cao hơn ở những bệnh nhân dùng đồng thời cetuximab và xạ trị so với những người chỉ được điều trị bằng xạ trị.

Hóa trị liệu: Khi sử dụng cetuximab cùng với hóa trị liệu dùng platin, tần suất giảm bạch cầu hoặc giảm bạch cầu trung tính nghiêm trọng có thể tăng lên, do đó có thể dẫn đến tỷ lệ biến chứng nhiễm trùng cao hơn như giảm bạch cầu kèm sốt, viêm phổi và nhiễm khuẩn huyết so với đơn trị liệu dùng platin.

Fluoropyrimidin: Tần suất thiếu máu cục bộ như nhồi máu cơ tim và suy tim sung huyết cũng như tần suất hội chứng tay chân (palmar-plantar erythrodysesthesia) tăng lên so với sử dụng đơn trị fluoropyrimidin.

Capecitabin và oxaliplatin (XELOX): Có thể tăng tần suất tiêu chảy nặng.

Quá liều và xử trí

Liều đơn an toàn của cetuximab được ghi nhận ở 1 bệnh nhân là 1 000 mg/m² diện tích bề mặt cơ thể.

Cập nhật lần cuối: 2018.

CHYMOTRYPSIN (Alpha-chymotrypsin)

Tên chung quốc tế: Chymotrypsin.

Mã ATC: B06AA04, S01KX01.

Loại thuốc: Enzym thủy phân protein. Thuốc mắt, hỗ trợ phẫu thuật.

Dạng thuốc và hàm lượng

Chứa ít nhất 5 microkatal chymotrypsin trong 1 mg. Chứa ít nhất 1 000 đơn vị chymotrypsin USP trong 1 mg, tính theo dạng khô.

Bột chymotrypsin để pha dung dịch dùng trong nhãn khoa: 300 đơn vị USP (catarase). Chymotrypsin vô khuẩn dùng cho mắt, sau khi pha có pH 4,3 - 8,7.

Bột chymotrypsin 5 000 đơn vị USP để pha tiêm.

Viên nén 21 microkatal.

Dược lực học

Chymotrypsin là một enzym phân giải protein, được điều chế bằng cách hoạt hóa chymotrypsinogen chiết xuất từ tụy bò. Chymotrypsin cắt các liên kết chuỗi các acid amin thơm (phenylalamin, tyrosin, tryptophan, methionin, norleucin và norvalin), nên đã phân giải các sợi của dây chằng (Zin) treo thủy tinh thể làm cho việc lấy thủy tinh thể từ bao ra dễ dàng hơn, mà không gây tác hại nặng đến các cấu trúc khác của mắt. Chymotrypsin đã từng được dùng trong phẫu thuật lấy đục thủy tinh thể trong bao ở lứa tuổi từ 20 - 60 tuổi, nhưng hiện nay ít làm vì nhiều biến chứng và có kỹ thuật hiện đại và dụng cụ tinh xảo hơn (Cách làm: Lấy đục thủy tinh thể ngoài bao, nhũ tương hóa thủy tinh thể bằng sóng siêu âm và hút. Dung

dịch enzym 1: 5 000 thường có tác dụng trong vòng 2 phút, dung dịch 1: 10 000 khoảng 4 phút). Chymotrypsin cũng đã được sử dụng để điều trị phù nề do viêm, sau chấn thương, sau phẫu thuật. Thuốc ít có chứng cứ tác dụng chống viêm trong các viêm khác (viêm đường hô hấp, xoang...).

Chỉ định

Chymotrypsin dùng hỗ trợ trong phẫu thuật lấy đục thủy tinh thể trong bao ở người từ 20 - 60 tuổi (do thầy thuốc chuyên khoa chỉ định).

Dùng trong điều trị phù nề sau chấn thương, phẫu thuật, bỏng.

Chống chỉ định

Quá mẫn với chymotrypsin.

Thận trọng

Vì khả năng gây mất dịch kính, nên không khuyến cáo dùng chymotrypsin trong phẫu thuật đục nhân mắt ở người bệnh dưới 20 tuổi. Không dùng chymotrypsin cho người bệnh tăng áp suất dịch kính và có vết thương hở hoặc người bệnh đục nhân mắt bẩm sinh.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tác dụng không mong muốn thường gặp nhất của chymotrypsin là tăng nhất thời nhãn áp do các mảnh vụn dây chằng bị tiêu hủy làm tắc mạng bó dây. Dùng trong nhãn khoa, có thể gặp phù giác mạc, viêm nhẹ màng bồ đào.

Chymotrypsin có tính kháng nguyên, nên sau khi tiêm bắp, đôi khi có các phản ứng dị ứng nặng.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu nghi bị dị ứng, cần thử phản ứng trước khi tiêm chymotrypsin.

Liều lượng và cách dùng

Trong nhãn khoa: Do thầy thuốc chuyên khoa chỉ định.

Phải pha thuốc ngay trước khi dùng, pha theo hướng dẫn của nhà sản xuất.

Thông thường 150 đv/ml tương đương với dung dịch pha loãng 1: 5 000.

75 đv/ml tương đương với dung dịch pha loãng 1: 10 000.

Điều trị phù nề sau chấn thương, phẫu thuật:

Uống (viên 21 microkatal): 2 viên/lần, ngày 3 - 4 lần, uống không nhai. Có thể ngâm dưới lưỡi: 4 - 6 viên/ngày.

Tiêm bắp: 20 microkatal/5 ml ngày tiêm bắp 1 lần.

Quá liều và xử trí

Ở chuột nhắt, chuột cống, thỏ và chó; LD50 = 24 000 - 85 000 đv/kg.

Gây chảy máu ở nhiều cơ quan. Ở người chưa thấy báo cáo. Có thể gây sốc phản vệ.

Cập nhật lần cuối: 2017.

CICLOPIROX VÀ CICLOPIROX OLAMIN

Tên chung quốc tế: Ciclopirox, ciclopirox olamine.

Mã ATC: D01AE14, G01AX12.

Loại thuốc: Thuốc kháng nấm tổng hợp, nhóm pyridon.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dạng ciclopirox:

Gel bôi: 0,77%.

Dầu gội đầu: 1%.

Dung dịch dùng ngoài: 8%.

Dạng ciclopirox olamin:

Kem bôi ngoài da, nhũ dịch dùng ngoài, hỗn dịch dùng ngoài: 0,77% (tính theo ciclopirox).