

mạch trong 2 tuần. Điều trị tiếp tục cho tới khi hết các triệu chứng và cấy nước tiểu âm tính đối với *Candida*.

Viêm nội nhãn do *Candida* nặng: Uống 25 mg/kg 4 lần/ngày, phối hợp với amphotericin B tiêm tĩnh mạch. Thời gian điều trị ít nhất 4 - 6 tuần, cần kiểm tra nhiều lần xem có hết tổn thương không.

Viêm nội tâm mạc do *Candida*: Uống 25 mg/kg 4 lần/ngày, phối hợp với amphotericin B tiêm tĩnh mạch. Nếu viêm nội tâm mạc do *Candida* nhạy cảm với fluconazol, có thể chuyển sang fluconazol đơn độc qua đường uống sau khi bệnh nhân ổn định và lâm sàng không còn *Candida* trong máu nữa.

Nhiễm *Cryptococcus*: Viêm màng não do *Cryptococcus* ở người lớn, thiếu niên, trẻ em nhiễm HIV: Liệu pháp cảm ứng: Flucytosin uống: 100 mg/kg/ngày, chia làm 4 lần đều nhau, phối hợp với amphotericin B tiêm tĩnh mạch trong ít nhất 2 tuần, cho tới khi có chứng cứ rõ ràng có cải thiện lâm sàng và cấy dịch não tủy âm tính đối với nấm. Sau đó, củng cố bằng fluconazol đơn độc qua đường uống trong ít nhất 8 tuần.

Viêm màng não do *Cryptococcus* ở người lớn, thiếu niên, nhiễm HIV nhưng không dung nạp được amphotericin B tĩnh mạch: Liệu pháp cảm ứng: Flucytosin uống 100 mg/kg/ngày chia làm 4 lần đều nhau, phối hợp cùng với fluconazol uống, trong 4 - 6 tuần (đối với trẻ em, có thể tiêm tĩnh mạch fluconazol hoặc uống ít nhất trong 2 tuần), sau đó củng cố bằng fluconazol đơn độc uống hoặc tĩnh mạch trong ít nhất 8 tuần.

Nhiễm *Cryptococcus* lan tỏa hệ TKTW ở trẻ em: Liệu pháp cảm ứng: Flucytosin uống: 100 mg/kg/ngày chia làm 4 lần, phối hợp cùng với amphotericin B tiêm tĩnh mạch trong ít nhất 2 tuần, sau đó củng cố bằng fluconazol uống duy nhất trong ít nhất 8 tuần.

Đối với trẻ em không nhiễm HIV và không ghép cơ quan, liệu pháp cảm ứng phải tiếp tục ít nhất trong 4 tuần (6 tuần đối với người có biến chứng thần kinh) trước khi bắt đầu liệu pháp củng cố.

Nhiễm *Cryptococcus* lan tỏa (không vào hệ TKTW) hoặc nhiễm phổi nặng ở trẻ nhỏ và trẻ em nhiễm HIV: Uống 100 mg/kg/ngày, chia làm 4 lần, cùng với amphotericin B tiêm tĩnh mạch. Thời gian điều trị phụ thuộc vào đáp ứng, vị trí và mức độ nặng.

Trương tác thuốc

Phối hợp làm giảm tác dụng của flucytosin: Cytosin arabinosid (cytarabin) là một thuốc chống ung thư gây mất tác dụng chống nấm của flucytosin do cơ chế ức chế cạnh tranh.

Phối hợp làm tăng tác dụng của flucytosin: Các thuốc làm suy giảm chức năng lọc cầu thận có thể kéo dài nửa đời sinh học của flucytosin. Đã có thông báo về tác dụng hiệp đồng chống nấm giữa flucytosin với các kháng sinh loại polyen, đặc biệt là amphotericin B.

Trọng kỵ

Không được cho thêm hoặc trộn bất cứ chất nào vào dịch truyền flucytosin. Dịch truyền flucytosin có thể dùng đồng thời với các dịch truyền thông thường khác như dịch truyền muối, glucose hay glucose/muối.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Quá liều có thể gây những ADR trên lâm sàng. Nồng độ thuốc trong máu vượt quá 100 microgam/ml trong thời gian dài có thể gây tăng độc tính, đặc biệt là với đường tiêu hóa (ỉa chảy, buồn nôn và nôn), máu (giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu) và gan (viêm gan).

Xử trí: Trường hợp quá liều nên rửa dạ dày ngay hoặc dùng thuốc gây nôn. Duy trì bù dịch thích hợp, nếu cần thiết truyền theo đường tĩnh mạch. Cần thường xuyên theo dõi cẩn thận các chỉ số về huyết học, chức năng gan và thận. Mọi bất thường xảy ra ở những người bệnh này đều phải có biện pháp điều trị thích hợp. Cần nhắc thăm phân máu vì có thể dễ dàng loại bỏ thuốc ở những người bệnh vô niệu.

Cập nhật lần cuối: 2018.

FLUDARABIN PHOSPHAT

Tên chung quốc tế: Fludarabine phosphate

Mã ATC: L01BB05

Loại thuốc: Thuốc chống ung thư loại chống chuyển hóa.

Dạng thuốc và hàm lượng

Bột đông khô để pha tiêm: 50 mg.

Dung dịch tiêm: 50 mg/2 ml.

Viên nén: 10 mg.

Được lực học

Khi vào máu, fludarabin phosphat bị chuyển hóa thành fludarabin và được vận chuyển vào tế bào. Tại đây, enzym deoxycytidin kinase xúc tác làm chuyển hóa fludarabin thành 2-fluoroarabino-furanosyladenin triphosphat (2-fluoro-ara-ATP, FATP). FATP được cho là có tác dụng độc tế bào. Trong các tế bào khỏe mạnh, tỷ lệ vận chuyển thuốc qua màng tế bào ít hơn trong các tế bào ung thư. Mặc dù cơ chế chính xác của fludarabin chưa được chứng minh cụ thể, tuy nhiên fludarabin triphosphat (FATP) cho thấy ức chế các enzym alpha-DNA polymerase, ribonucleotid reductase, DNA-primase bằng cách cạnh tranh với các cơ chất sinh học như deoxyadenosin triphosphat, kết quả là ức chế tổng hợp DNA. Cũng có bằng chứng khác cho thấy dạng phosphoryl có hoạt tính của thuốc có thể gắn kết vào sợi DNA đang phát triển như một nucleotid giả, làm cản trở sợi kéo dài thêm nên chấm dứt quá trình tổng hợp DNA, hoặc cản trở tổng hợp RNA và protein bằng cách giảm sự kết hợp uridin và leucin vào RNA và protein tương ứng. Tuy nhiên, để ức chế quá trình tổng hợp RNA và protein cần nồng độ thuốc cao hơn so với ức chế tổng hợp DNA.

Mặc dù cả nghiên cứu *in vitro* và *in vivo* cho thấy tác dụng độc tế bào trên tế bào T nhạy cảm hơn tế bào B, nhưng thuốc vẫn có tác dụng mạnh đối với tế bào B ở bệnh nhân rối loạn tăng lympho, kể cả bệnh nhân mắc bệnh bạch cầu mạn dòng lympho. Ngoài ra, tác dụng tiêu tế bào của thuốc thậm chí còn tương đối nhanh trên khối u ở bệnh bạch cầu mạn dòng lympho được đặc trưng bởi tốc độ tăng sinh thấp.

Mặc dù fludarabin có thể hiện hoạt tính kháng virus trong ống nghiệm (ví dụ: HSV-1 và HSV-2), thuốc lại hầu như không thể hiện hoạt tính kháng virus trên lâm sàng ở liều ít hơn liều gây độc với người.

Thuốc có tác dụng trên bệnh bạch cầu mạn dòng tủy hoặc lympho tái phát ở trẻ em, bệnh Waldenstrom, điều trị chống thải ghép trong ghép tế bào gốc. Thuốc đang nghiên cứu sử dụng trong điều trị u lympho non-Hodgkin độ ác tính thấp kháng thuốc hoặc thất bại với điều trị bước 1.

Được động học

Đường tiêm

Sau khi được tiêm truyền tĩnh mạch, fludarabin phosphat nhanh chóng chuyển thành fludarabin trong 2 đến 5 phút, dạng monophosphat còn lại có nồng độ ở mức không thể phát hiện. Do đó, mặc dù thuốc được đưa vào dưới dạng fludarabin phosphat (dạng monophosphat), liều dùng và các thông số được động học đều được tính theo fludarabin và fludarabin triphosphat.

Sau khi tiêm truyền tĩnh mạch 25 mg/m² trong 30 phút mỗi ngày, thuốc tích lũy vừa phải trong máu với nồng độ tăng gấp 2 lần sau 5 ngày điều trị. C_{max} đạt được khoảng 2 giờ sau khi tiêm truyền. AUC của fludarabin trong máu và fludarabin triphosphat trong nguyên bào tỷ lệ với liều. Lượng fludarabin liên hợp với acid nucleic và lượng fludarabin triphosphat tích lũy nội bào được ghi nhận có tương quan trực tiếp và tỷ lệ thuận với nhau. Ở bệnh nhân không bị ung thư bạch cầu, sự giảm số lượng bạch cầu tỷ lệ với nồng độ

fludarabin trong máu và liều dùng.

Tiêm truyền tĩnh mạch mức liều khuyến cáo 25 mg/m²/ngày, trong 5 ngày liên tiếp, thể tích phân bố ở trạng thái ổn định là 96 - 98 lít/m². Mặc dù fludarabin và dạng chuyển hóa chưa được chứng minh là có phân bố ở TKTW, tuy nhiên đã có những báo cáo về độc tính thần kinh nghiêm trọng, đặc biệt khi dùng thuốc ở liều cao. *In vitro*, tỷ lệ liên kết protein huyết tương khoảng 19 - 29%.

Nồng độ thuốc trong máu giảm tuyến tính không phụ thuộc vào liều tiêm truyền. Quá trình thải trừ của thuốc theo 2 pha hoặc 3 pha tùy theo thời điểm lấy mẫu ban đầu và phương pháp định lượng, tuy nhiên nửa đời thải trừ pha cuối giống nhau. Ở một số bệnh nhân tiêm truyền fludarabin phosphat 18 hoặc 25 mg/m²/ngày trong 5 ngày, nồng độ thuốc trong máu giảm theo 2 pha, với $t_{1/2\alpha}$ và $t_{1/2\beta}$ trung bình khoảng 36 phút và 9,3 giờ. Ở bệnh nhân tiêm truyền nhanh (2 - 5 phút) 80 - 260 mg/m², sự thải trừ theo 3 pha, cụ thể nửa đời pha thứ nhất, thứ hai, thứ ba lần lượt là 5 - 7 phút, 1,4 - 1,7 giờ và khoảng 10 giờ.

Sau khi tiêm truyền fludarabin phosphat liều từ 20 - 125 mg/m²/ngày trong 30 phút, trong 5 ngày, nửa đời thải trừ pha cuối của FATP là 15 giờ. Ở bệnh nhân ung thư, nửa đời thải trừ pha cuối của FATP có thể lên đến 20 giờ với liều 25 mg/m²/ngày, truyền tĩnh mạch trong 30 phút, trong 5 ngày. Độ thanh thải toàn phần của fludarabin tương quan trực tiếp với độ thanh thải creatinin cho thấy thải trừ qua thận đóng vai trò quan trọng trong việc thải trừ thuốc, đặc biệt khi sử dụng thuốc liều cao. Với liều 18 - 25 mg/m²/ngày tiêm truyền tĩnh mạch trong 5 ngày, 24% liều được thải trừ qua thận ở dạng fludarabin trong 24 giờ. Trái lại, khi truyền liều 80 - 260 mg/m², thải trừ qua nước tiểu là 41 - 60%.

Bệnh nhân suy thận mức độ vừa (Cl_{cr} 17 - 41 ml/phút/1,73 m²), khi sử dụng mức liều giảm 20% cho kết quả AUC giống như bệnh nhân có chức năng thận bình thường.

Đường uống:

Sau khi uống, fludarabin phosphat nhanh chóng chuyển thành fludarabin. Nồng độ fludarabin cao nhất trong máu khi dùng đường uống (đạt được sau uống 1 - 2 giờ) chỉ bằng 20 - 30% so với nồng độ cao nhất khi dùng đường tiêm ở liều tương ứng. Sinh khả dụng của fludarabin dùng đơn liều hay liều lặp lại nằm trong khoảng 50 - 65%.

Khi uống fludarabin phosphat với thức ăn sẽ làm tăng nhẹ AUC (< 10%), giảm C_{max} , kéo dài thời gian đạt C_{max} , nhưng không ảnh hưởng đến nửa đời thải trừ.

Trong khi nửa đời thải trừ, độ thanh thải và thể tích phân bố của fludarabin không thay đổi khi thay đổi liều dùng thì nồng độ fludarabin trong máu và AUC của fludarabin tỉ lệ thuận với liều dùng.

Chỉ định

Điều trị ban đầu cho bệnh bạch cầu mạn dòng lympho B tiến triển hoặc sau điều trị bước 1 ở bệnh nhân còn đủ dự trữ tủy xương.

Chống chỉ định

Bệnh nhân mẫn cảm với fludarabin.

Suy thận nặng (Cl_{cr} < 30 ml/phút).

Thiếu máu tan huyết mất bù.

Phụ nữ mang thai hoặc đang cho con bú.

Thận trọng

Fludarabin là thuốc có độc tính cao với chỉ số điều trị thấp, đáp ứng điều trị thường đi kèm với độc tính. Thuốc phải được sử dụng dưới sự theo dõi thường xuyên của nhân viên y tế có kinh nghiệm trong việc điều trị với thuốc gây độc tế bào. Các ADR của thuốc có thể xử lý nếu phát hiện kịp thời. Trong trường hợp tác dụng phụ xảy ra nghiêm trọng, cần phải ngừng thuốc hoặc giảm liều ở mức độ cần thiết. Fludarabin được sử dụng lại tùy theo tình trạng bệnh

nhân, cần thận trọng đánh giá nguy cơ tái xuất hiện độc tính và lợi ích điều trị của thuốc.

Kiểm tra các thông số huyết học thường xuyên và cẩn thận trong và sau khi điều trị. Định kỳ theo dõi công thức máu và số lượng tế bào máu ngoại vi để phát hiện trường hợp thiếu máu, giảm tiểu cầu hoặc bạch cầu. Vì biến chứng có nguy cơ tử vong cao nên bệnh nhân cần phải thông báo ngay cho nhân viên y tế nếu phát hiện thấy sốt, đau họng, chảy máu hoặc thâm tím bất thường.

Cần cân nhắc sử dụng máu chiếu xạ ở những bệnh nhân cần truyền máu trong quá trình điều trị vì có nguy cơ xảy ra hội chứng mô ghép chống chủ (có liên quan đến truyền tế bào bạch cầu).

Bệnh nhân trước điều trị có khối u kích thước lớn có nguy cơ bị hội chứng phân giải khối u khi điều trị bằng fludarabin. Tác dụng tiêu tế bào có thể xảy ra 1 tuần sau khi bắt đầu điều trị bằng fludarabin, do đó bệnh nhân cần phải được quan tâm đến nguy cơ này bằng xét nghiệm acid uric và LDH máu trước điều trị.

Độ thanh thải của fludarabin có liên quan trực tiếp đến độ thanh thải creatinin, do đó bệnh nhân suy giảm chức năng thận cần phải điều chỉnh liều một cách cẩn thận. Khuyến cáo giảm liều khi suy thận vừa và không sử dụng thuốc khi suy thận nặng.

Các bệnh nhân suy tủy từ trước, người cao tuổi có thể tăng nguy cơ nhiễm độc do fludarabin, vì vậy cần phải theo dõi kiểm soát chặt chẽ độc tính của thuốc ở những bệnh nhân này.

Không sử dụng đồng thời corticosteroid với các dẫn chất purin (bao gồm fludarabin và các dẫn chất khác) để tránh nguy cơ nhiễm khuẩn. Trong khi nguy cơ của một số độc tính (như độc tính thần kinh) tăng lên khi tăng liều dùng, thì ảnh hưởng của tốc độ truyền tĩnh mạch đối với những độc tính này vẫn đang được xác định, và độc tính trên thần kinh đã xảy ra cả khi thuốc được đưa bằng đường tiêm tĩnh mạch nhanh hoặc truyền tĩnh mạch chậm.

Thời kỳ mang thai

Fludarabin gây độc với bào thai khi sử dụng cho người mang thai. Người trong độ tuổi sinh sản nên tránh mang thai khi sử dụng fludarabin; và ngược lại fludarabin chỉ sử dụng cho phụ nữ mang thai khi tình trạng bệnh nghiêm trọng, nguy hiểm đến tính mạng mà không sử dụng được các thuốc khác an toàn hơn.

Cần phải thông báo đầy đủ thông tin về nguy cơ tử vong đối với thai nhi cho các bệnh nhân mang thai khi sử dụng thuốc.

Thời kỳ cho con bú

Chưa rõ khả năng phân bố của thuốc vào sữa mẹ. Tuy nhiên vì những nguy cơ nghiêm trọng có thể xảy ra trong trường hợp thuốc phân bố vào sữa, cần cân nhắc nếu dùng thuốc thì phải ngừng cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Rất thường gặp

Tim mạch: phù (8 - 19%).

TKTW: sốt (bồn chồn, lo lắng) (11 - 69%), mệt mỏi (10 - 38%), đau (5 - 22%), ớn lạnh (11 - 19%).

Da: phát ban (4 - 15%).

Tiêu hóa: nôn và buồn nôn (1 - 36%), chán ăn (khoảng 34%), ỉa chảy (5 - 15%), chảy máu đường tiêu hóa (3 - 13%).

Sinh dục, tiết niệu: nhiễm khuẩn đường niệu (2 - 15%).

Máu: suy tủy (trầm trọng nhất sau 10 - 14 ngày, hồi phục sau 5 - 7 tuần, độc tính cần giảm liều), thiếu máu (14 - 60%), giảm bạch cầu trung tính (độ 4: 37 - 59%; trầm trọng sau 13 ngày), giảm tiểu cầu (17 - 55%, trầm trọng sau 16 ngày).

Hô hấp: ho (\leq 44%), viêm phổi (3 - 22%), khó thở (1 - 22%), nhiễm khuẩn đường hô hấp trên (2 - 16%), viêm mũi (\leq 11%).

Thần kinh cơ và xương: yếu cơ (9 - 65%), đau cơ (4 - 16%), dị cảm (4 - 12%).

Mắt: giảm thị lực (3 - 15%).

Nhiễm khuẩn (12 - 44%): nhiễm trùng cơ hội (viêm phổi, *Herpes zoster virus*, Epstein-Barr-virus,...).

Thường gặp

Tim mạch: phù ngoại vi ($\leq 7\%$), đau thắt ngực ($\leq 6\%$), đau ngực ($\leq 5\%$), suy tim sung huyết ($\leq 3\%$), loạn nhịp tim ($\leq 3\%$), tai biến mạch máu não ($\leq 3\%$), nhồi máu cơ tim ($\leq 3\%$), cơn nhịp nhanh kịch phát ($\leq 3\%$), nghẽn mạch sâu (1 - 3%), viêm tĩnh mạch (1 - 3%), chứng phình mạch ($\leq 1\%$), thiếu máu não cục bộ ($\leq 1\%$).
TKTW: đau đầu ($\leq 9\%$), khó chịu ($\leq 6 - 8\%$), rối loạn giấc ngủ (1 - 3%), hội chứng tiểu não ($\leq 1\%$), trầm cảm ($\leq 1\%$), tâm lý tổn thương ($\leq 1\%$).

Da: rụng tóc ($\leq 3\%$), ngứa sần (1 - 3%), tiết chất nhờn ($\leq 1\%$).

Nội tiết và chuyển hóa: Tăng đường huyết (1 - 6%), tăng LDH ($\leq 6\%$), mất nước ($\leq 1\%$).

Tiêu hóa: đau bụng ($\leq 10\%$), viêm miệng ($\leq 9\%$), sụt cân ($\leq 6\%$), viêm thực quản ($\leq 3\%$), táo bón (1 - 3%), viêm niêm mạc ($\leq 2\%$), khó nuốt ($\leq 1\%$).

Sinh dục, tiết niệu: bí tiểu (3 - 4%), khó tiểu ($\leq 3\%$).

Máu: xuất huyết ($\leq 1\%$), hội chứng loạn sản tủy/bệnh bạch cầu cấp dòng tủy (thường liên quan đến các thuốc chống ung thư đã hoặc đang sử dụng).

Gan/mật: sỏi mật ($\leq 3\%$), rối loạn chức năng gan (1 - 3%), suy gan ($\leq 1\%$).

Thần kinh cơ và xương: đau lưng ($\leq 9\%$), loãng xương ($\leq 2\%$), đau khớp ($\leq 1\%$), bệnh thần kinh ngoại vi.

Tai: mất thính giác (2 - 6%).

Mắt: rối loạn thị giác.

Thận: tiểu ra máu (2 - 3%), suy thận ($\leq 1\%$), rối loạn chức năng thận ($\leq 1\%$), protein niệu ($\leq 1\%$).

Hô hấp: viêm phế quản ($\leq 9\%$), viêm hầu họng ($\leq 9\%$), viêm phổi dị ứng (1 - 6%), ho ra máu (1 - 6%), viêm xoang ($\leq 5\%$), chảy máu cam ($\leq 1\%$), thiếu oxy ($\leq 1\%$).

Khác: hội chứng giả cúm (5 - 8%), nhiễm *Herpes simplex* ($\leq 8\%$), quá mẫn ($\leq 1\%$), hội chứng phân giải khối u (1%).

Li gặp: (Chỉ giới hạn những ADR nguy hiểm đến tính mạng):

Miễn dịch: thiếu máu tan huyết mất bù, hội chứng Evans, xuất huyết giảm tiểu cầu, Hemophilia, Pemphigus.

Dinh dưỡng, chuyển hóa: hội chứng ly giải u (suy thận, toan máu, tăng kali huyết, hạ calci huyết, tăng acid uric huyết).

Hô hấp: xơ phổi, viêm phổi, khó thở.

Hiếm gặp

Thần kinh: hôn mê, sảng, kích động.

Mắt: nhìn mờ, viêm thần kinh thị giác.

Tim mạch: suy tim, rối loạn nhịp tim.

Da: ung thư da, hội chứng Lyell, hội chứng Stevens-Johnsons.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Khi xảy ra thiếu máu tan huyết tự miễn, cần phải giám sát tình trạng tan máu, ngừng dùng thuốc khi xảy ra tan máu.

Khi xảy ra xuất huyết giảm tiểu cầu/giảm tiểu cầu tự miễn, hội chứng Evans và ưa chảy máu mắc phải, giám sát tình trạng tan máu (tĩnh mạch), ngừng thuốc khi xảy ra tan máu.

Ngừng dùng thuốc hoặc tạm ngừng điều trị khi xảy ra nhiễm độc thần kinh, mức độ nghiêm trọng phụ thuộc vào liều.

Khi xảy ra suy tủy xương (giảm hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu nghiêm trọng) nguyên phát hoặc trầm trọng tình trạng trước đó, giám sát số lượng tế bào máu trước và trong khi điều trị.

Khi nhiễm khuẩn (tình trạng nguy kịch), giám sát triệu chứng và dấu hiệu nhiễm khuẩn.

Nếu xảy ra mô ghép chống chủ trong trường hợp truyền máu không chiếu xạ, khuyến cáo sử dụng máu chiếu xạ để truyền.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Thuốc tiêm: Thuốc có thể được tiêm tĩnh mạch nhanh hoặc truyền tĩnh mạch liên tục (ví dụ trong hơn 48 giờ), tuy nhiên nhà sản xuất khuyến cáo fludarabin phosphat nên được truyền tĩnh mạch trong 30 phút.

Cách pha: Hòa tan bột pha tiêm fludarabin phosphat bằng cách thêm 2 ml nước pha tiêm vào lọ chứa 50 mg thuốc, được dung dịch thuốc tiêm 25 mg/ml. Thuốc được hòa tan hoàn toàn trong thời gian không quá 15 giây khi lắc. Ngoài ra, cũng có thể sử dụng dung dịch tiêm 25 mg/ml có sẵn trên thị trường. Sau đó, rút một lượng thuốc vừa đủ từ lọ và thêm vào dung dịch tiêm truyền tĩnh mạch phù hợp; trong các nghiên cứu lâm sàng, thuốc được pha trong 100 ml hoặc 125 ml dung dịch dextrose 5% hoặc dung dịch tiêm natri clorid 0,9%.

Dung dịch fludarabin phosphat không chứa chất bảo quản và nên được sử dụng trong vòng 8 giờ sau khi pha loãng. Khi pha dung dịch phải đảm bảo độ vô khuẩn của dung dịch. Các dung dịch có sẵn trên thị trường, dung dịch 25 mg/ml pha được và dung dịch pha loãng của fludarabin phosphat cần phải được kiểm tra bằng mắt thường về tiểu phân lạ và độ trong trước khi sử dụng.

Do nguy cơ gây ung thư của fludarabin, cần phải thực hành các cảnh báo thận trọng trong bảo quản và pha chế của các thuốc gây độc tế bào. Phải sử dụng găng tay cao su và kính bảo vệ mắt để tránh tiếp xúc với thuốc trong trường hợp bao bì thuốc bị vỡ hoặc vô tình bị đổ, cần phải tránh tiếp xúc với thuốc qua đường hô hấp hoặc tiếp xúc trực tiếp với da hoặc niêm mạc. Nếu bột thuốc pha tiêm hoặc dung dịch fludarabin phosphat tiếp xúc với da hoặc niêm mạc, cần phải rửa kỹ vùng tiếp xúc ngay lập tức bằng xà phòng và nước. Nếu thuốc tiếp xúc với mắt, nên rửa kỹ bằng nước hoặc nước muối sinh lý.

Viên nén: Fludarabin phosphat có thể được uống khi dạ dày rỗng hoặc uống cùng với thức ăn. Thuốc viên phải nuốt với nước, không được nhai hoặc làm vỡ.

Liều dùng

Thuốc tiêm:

Người lớn: Ở người trưởng thành, liều khởi đầu là 25 mg/m², 1 lần/ngày, trong 5 ngày liên tục. Mỗi đợt điều trị nên cách nhau khoảng 28 ngày.

Người suy thận: Nhà sản xuất khuyến cáo giảm 20% liều fludarabin và giám sát chặt chẽ ở người suy thận mức độ trung bình (Cl_{cr} 30 - 70 ml/phút). Không dùng khi suy thận nặng (Cl_{cr} < 30 ml/phút).

Thuốc uống:

Người lớn: Liều khuyến cáo hàng ngày là 40 mg fludarabin phosphat/m² trong 5 ngày liên tiếp mỗi 28 ngày (1 chu kỳ). Fludarabin phosphat đường uống nên dùng đến khi đạt được đáp ứng tốt nhất (hoàn toàn hoặc một phần, thường là 6 chu kỳ) và sau đó ngừng dùng thuốc. Liều thuốc này tương ứng gấp 1,6 lần so với liều tiêm tĩnh mạch của fludarabin phosphat (25 mg/m²/ngày). Thời gian điều trị phụ thuộc vào hiệu quả điều trị và khả năng dung nạp của thuốc.

Không nên điều chỉnh liều lượng cho chu kỳ điều trị đầu tiên ngoại trừ những bệnh nhân suy giảm chức năng thận.

Liều riêng biệt cần được điều chỉnh cẩn thận theo mức độ độc tính huyết học quan sát được.

Nếu ở thời điểm bắt đầu chu kỳ tiếp theo, số tế bào quá thấp để dùng liều khuyến cáo và có bằng chứng về điều trị liên quan đến suy giảm chức năng tủy thì nên hoãn kế hoạch điều trị cho đến khi hàm lượng bạch cầu hạt trên 1,0 × 10⁹/lít và số lượng tiểu cầu trên 100 × 10⁹/lít. Điều trị chỉ nên được hoãn lại tối đa là hai tuần. Nếu số lượng bạch cầu và tiểu cầu đã không hồi phục sau hai tuần trì hoãn,

nên giảm liều theo sự điều chỉnh liều gợi ý trong bảng dưới đây.

Bạch cầu hạt và/hoặc tiểu cầu [10 ⁹ /lít]		Liều fludarabin phosphat
0,5 - 1,0	50 - 100	30 mg/m ² /ngày
< 0,5	< 50	20 mg/m ² /ngày

Không nên giảm liều khi giảm tiểu cầu có liên quan đến bệnh lý. Nếu bệnh nhân không đáp ứng với điều trị sau hai chu kỳ và không có hoặc có rất ít độc tính huyết học thì có thể xem xét điều chỉnh tăng liều fludarabin phosphat trong các chu kỳ điều trị tiếp theo.

Người suy thận: Cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận. Nếu Cl_{cr} từ 30 - 70 ml/phút, nên giảm 50% liều và cần phải theo dõi chặt chẽ huyết học để đánh giá độc tính.

Chống chỉ định dùng fludarabin phosphat nếu Cl_{cr} < 30 ml/phút.

Trẻ em: Sự an toàn và hiệu quả của uống fludarabin phosphat ở trẻ em dưới 18 tuổi chưa được thiết lập. Do đó, fludarabin phosphat được khuyến cáo không dùng cho trẻ em.

Người suy gan: Không có dữ liệu liên quan đến việc sử dụng fludarabin phosphat ở những bệnh nhân bị suy gan. Trong nhóm bệnh nhân này, fludarabin phosphat nên được sử dụng cẩn thận.

Người cao tuổi: Có ít dữ liệu cho việc sử dụng fludarabin phosphat ở người cao tuổi (> 75 tuổi), nên thận trọng khi dùng fludarabin phosphat ở những bệnh nhân này.

Ở bệnh nhân trên 65 tuổi, cần đo độ thanh thải creatinin trước khi sử dụng fludarabin phosphat.

Tương tác thuốc

Sử dụng đồng thời fludarabin (10 mg/m²/ngày mỗi đợt 4 ngày, khoảng cách giữa các đợt là 28 ngày) và pentostatin (4 mg/m²/ngày, 2 tuần/1 lần) có thể dẫn đến nhiễm độc tại phổi nghiêm trọng, có thể tử vong.

Cytarabin làm giảm đáng kể quá trình chuyển hóa của fludarabin sang dạng FATP có hoạt tính ở cả *in vitro* và *in vivo*. Mặt khác, việc sử dụng cytarabin trước khi sử dụng fludarabin có thể ức chế tác dụng chống ung thư của fludarabin tại một số bệnh nhân mắc bệnh bạch cầu. Cytarabin cạnh tranh với enzym deoxycytidin kinase làm giảm tốc độ chuyển hóa của fludarabin. Ngược lại, việc sử dụng fludarabin trước cytarabin có thể không ảnh hưởng đến quá trình chuyển hóa của cytarabin mà thậm chí còn kích thích quá trình chuyển hóa này.

Tránh sử dụng đồng thời fludarabin với một trong các thành phần sau: BCG, clozapin, natalizumab, pentostatin, pimecrolimus, tacrolimus (bôi ngoài da), vắc xin (sống).

Fludarabin có thể làm tăng hoạt tính hoặc tác dụng của: Clozapin, leflunomid, natalizumab, pentostatin, vắc xin sống.

Tác dụng của fludarabin có thể tăng lên bởi: denosumab, pentostatin, pimecrolimus, roflumilast, tacrolimus (bôi ngoài da), trastuzumab.

Fludarabin có thể giảm hoạt tính hoặc tác dụng của: BCG, dung dịch kiểm tra da coccidioidin, sipuleucel-T, vắc xin bất hoạt.

Tác dụng của fludarabin có thể bị giảm bởi: cây cúc tím châu Âu (*Echinacea purpurea*), imatinib.

Tương kỵ

Fludarabin phosphat được ghi nhận có tương kỵ vật lý với một số được chất khác, bao gồm acyclovir natri, amphotericin B, clorpromazin hydroclorid, daunorubicin hydroclorid, ganciclovir natri, hydroxyzin hydroclorid, miconazol, prochlorperazin edisylat. Tuy nhiên, khả năng tương kỵ và không tương kỵ còn phụ thuộc vào một số yếu tố như nồng độ thuốc, dung môi dùng, pH sau khi pha, nhiệt độ.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Hiện vẫn chưa xác định được đầy đủ mức liều an toàn

tối đa của fludarabin phosphat trong điều trị bệnh bạch cầu mạn dòng lympho hoặc các bệnh lý khối u khác ở người trưởng thành. Trong khi đó, các độc tính nghiêm trọng và không thể đảo ngược hoặc độc tính gây tử vong (ví dụ, độc tính thần kinh) đã được quan sát thấy ở mức liều 96 mg/m² hoặc hơn, dùng mỗi ngày trong 5 - 7 ngày, các mức liều tương đối cao như vậy hiện nay không được khuyến cáo. Các dữ liệu còn hạn chế cho thấy rằng liều tối đa lên đến 40 mg/m² mỗi ngày, trong 5 ngày có thể được dung nạp tốt ở người trưởng thành, nhưng mối tương quan lợi ích và nguy cơ của các mức liều cao hơn các mức liều được khuyến cáo hiện nay vẫn đang được xác định, và các mức liều này hiện không được khuyến cáo trừ điều kiện thử nghiệm lâm sàng (ví dụ, trong các đề cương nghiên cứu).

Xử trí: Không có thuốc giải độc đặc hiệu cho các trường hợp quá liều fludarabin. Các biện pháp kiểm soát bao gồm ngừng dùng thuốc, điều trị hỗ trợ và điều trị triệu chứng. Truyền máu và các thành phần huyết học có thể cần thiết trong các trường hợp khi bị suy tủy.

Cập nhật lần cuối: 2018.

FLUDROCORTISON

Tên chung quốc tế: Fludrocortisone.

Mã ATC: H02AA02.

Loại thuốc: Mineralocorticoid.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 0,1 mg fludrocortison acetat.

Dược lực học

Fludrocortison là một dẫn xuất tổng hợp của hydrocortison (9 alpha-fluorohydrocortison) có tác dụng rất mạnh đến chuyển hóa muối (giữ Na⁺ thải K⁺) gấp khoảng 100 lần hơn so với hydrocortison, còn tác dụng trên chuyển hóa glucid (liên quan đến chống viêm) gấp khoảng 10 lần so với chất này.

Tác dụng dược lý:

Các mineralocorticoid tác dụng lên ống lượn xa, tăng tái hấp thu natri. Thuốc làm tăng bài tiết cả ion kali và hydro. Các tác dụng này kết hợp với các tác động tương tự lên quá trình vận chuyển cation của các mô khác gây nên đáp ứng dược lý của các mineralocorticoid. Với liều thấp dùng theo đường uống, fludrocortison gây tăng giữ natri và tăng thải kali. Thuốc cũng gây ra tăng huyết áp do tác động đến nồng độ điện giải. Khi dùng liều cao, fludrocortison ức chế khả năng tiết của vỏ thượng thận, hoạt động tuyến ức và tiết corticotropin của tuyến yên. Do có tác dụng mạnh lên cân bằng chất điện giải và nước, nên fludrocortison chỉ dành để uống trong điều trị suy vỏ thượng thận tiên phát và thứ phát, phụ trợ về mặt chuyển hóa muối trong liệu pháp thay thế hydrocortison.

Dược động học

Hấp thu: Fludrocortison được hấp thu tốt qua đường uống. Thuốc đạt nồng độ đỉnh trong huyết thanh sau 1,7 giờ.

Phân bố: Fludrocortison liên kết với protein huyết tương khoảng 42%.

Chuyển hóa: Thuốc chuyển hóa chủ yếu qua gan.

Thải trừ: Nửa đời trong huyết tương khoảng 3,5 giờ nhưng nửa đời sinh học của fludrocortison kéo dài tới 18 - 36 giờ.

Chỉ định

Điều trị thay thế trong suy vỏ thượng thận nguyên phát (bệnh Addison) và thứ phát.

Hội chứng quá sản vỏ thượng thận bẩm sinh mất muối (ở người lớn).

Chống chỉ định

Nhiễm nấm toàn thân, nhiễm khuẩn cấp tính hoặc có tiền sử mãn