

Dạng thuốc viên, thuốc tiêm:

Các corticosteroid: Làm tăng nguy cơ viêm gân gót chân. Cần tránh phối hợp pefloxacin với corticosteroid.

Theophyllin (base và muối) và aminophyllin: Tăng nồng độ theophyllin trong máu gây nguy cơ quá liều theophyllin (do giảm chuyển hóa theophyllin). Cần theo dõi về lâm sàng và nếu cần, theo dõi nồng độ theophyllin trong máu.

Các thuốc chống đông máu đường uống: Tăng tác dụng của thuốc chống đông máu dạng uống và nguy cơ chảy máu. Cần theo dõi INR (tỷ số chuẩn hóa quốc tế) thường xuyên hơn. Điều chỉnh liều lượng thuốc chống đông uống trong khi điều trị với pefloxacin và sau khi ngừng điều trị nếu cần.

Quá liều và xử trí

Nếu xảy ra quá liều cấp tính, phải theo dõi sát người bệnh và cho điều trị triệu chứng.

Thăm phân máu không hiệu quả.

Cập nhật lần cuối: 2021.

PEGFILGRASTIM

Tên chung quốc tế: Pegfilgrastim.

Mã ATC: L03AA13.

Loại thuốc: Yếu tố kích thích tăng trưởng bạch cầu.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch tiêm chứa 6 mg/0,6 ml.

Dược lực học

Pegfilgrastim là một liên hợp với liên kết cộng hóa trị methionyl giữa G-CSF người (filgrastim) và PEG.

Cơ chế tác dụng: Kích thích sản xuất, trưởng thành và hoạt hóa bạch cầu trung tính, gia tăng cả về số lượng và hoạt tính. Pegfilgrastim có tác dụng kéo dài hơn và đào thải chậm hơn so với filgrastim.

Dược động học

Sau khi dùng đơn liều tiêm dưới da, nồng độ đỉnh trong huyết thanh đạt được sau 16 - 20 giờ. Dược động học của pegfilgrastim là phi tuyến tính, độ thanh thải giảm khi tăng liều. Liên kết với thụ thể của bạch cầu hạt trung tính là một trong các yếu tố quan trọng ảnh hưởng đến độ thanh thải pegfilgrastim. Độ thanh thải của thuốc phụ thuộc số lượng bạch cầu hạt trung tính, trọng lượng cơ thể.

Do cơ chế thanh thải thông qua bạch cầu hạt trung tính, dược động học của pegfilgrastim không bị ảnh hưởng ở bệnh nhân suy gan, suy thận.

Ở người già trên 65 tuổi, không có sự khác biệt về dược động học so với người trẻ hơn.

Nửa đời thải trừ ở trẻ em dùng liều 100 microgam/kg: 0 - 5 tuổi: $30,1 \pm 38,2$ giờ; 6 - 11 tuổi: $20,2 \pm 11,3$ giờ; trên 12 tuổi: $21,2 \pm 16$ giờ; ở người lớn: 15 - 80 giờ.

Chỉ định

Phòng giảm bạch cầu do hóa trị liệu (để giảm nguy cơ nhiễm trùng ở những bệnh nhân ung thư máu không liên quan tủy xương).

Hội chứng tổn thương hệ tạo máu do xạ trị (để tăng cơ hội sống sót cho bệnh nhân bị ức chế tủy xương sau xạ trị).

Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc, filgrastim hoặc các protein từ *E. coli*.

Thận trọng

Mặc dù chưa có báo cáo về các trường hợp vỡ lách do pegfilgrastim nhưng đã có một số trường hợp xảy ra khi dùng filgrastim để tăng tế bào gốc máu ngoại vi ở cả người cho khỏe mạnh và bệnh nhân ung thư. Pegfilgrastim không có chỉ định này. Bệnh nhân dùng

pegfilgrastim có đau bụng trên bên trái hoặc đau móm vai cần thăm khám lách.

Mặc dù chưa có báo cáo về hội chứng rối loạn hô hấp ở người lớn (ARDS) dùng pegfilgrastim nhưng đã có báo cáo ở bệnh nhân dùng filgrastim. Bệnh nhân dùng pegfilgrastim có sốt, thâm nhiễm phổi, rối loạn hô hấp cần kiểm tra ARDS. Nếu xảy ra phải ngưng dùng thuốc và/hoặc dừng hẳn cho đến khi hết ARDS và cần có biện pháp điều trị thích hợp.

Mặc dù chưa có báo cáo về bệnh hồng cầu hình liềm khi dùng pegfilgrastim nhưng đã có báo cáo ở bệnh nhân dùng filgrastim để tăng tế bào gốc máu ngoại vi hoặc sau hóa trị. Cần thận trọng khi dùng thuốc ở bệnh nhân có bệnh hồng cầu hình liềm và cần cân nhắc lợi ích/nguy cơ. Nếu xảy ra đợt cấp, cần có các biện pháp điều trị hỗ trợ.

Mặc dù chưa có báo cáo về phản ứng dị ứng, sốc phản vệ, mày đay khi dùng pegfilgrastim nhưng đã có báo cáo ở bệnh nhân dùng filgrastim.

Không nên dùng thuốc trong vòng 14 ngày trước hoặc 24 giờ sau khi hóa trị vì sự phân chia nhanh của tế bào tủy xương có thể đặc biệt nhạy cảm với hóa trị.

Do một số tế bào ung thư (tủy xương, phổi, lympho T, đầu và cổ, bàng quang) có receptor với yếu tố kích thích sinh bạch cầu hạt, do đó, có khả năng pegfilgrastim có thể hoạt động như 1 yếu tố tăng trưởng ở các khối u đó. Chưa có đầy đủ dữ liệu nghiên cứu về điều này.

Một số ít bệnh nhân dùng filgrastim xuất hiện kháng thể gắn với thuốc, tuy nhiên chưa xác định được bản chất và độ đặc hiệu của các kháng thể đó.

Thời kỳ mang thai

Chưa có đủ dữ liệu về việc sử dụng ở phụ nữ mang thai, nghiên cứu trên động vật cho thấy có thể có độc tính trên thai nhi. Nói chung, chỉ dùng khi lợi ích điều trị vượt trên những rủi ro có thể có cho thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Chưa rõ thuốc có vào sữa mẹ không, cần thận trọng khi dùng cho phụ nữ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp: đau xương.

Ít gặp: đau chi.

Hiếm gặp

Hội chứng rối loạn hô hấp ở người lớn, sốc phản vệ, xuất hiện kháng thể, hội chứng rò mao mạch, viêm cầu thận, viêm mạch dị ứng, ưu trương, tăng phosphatase kiềm, tăng acid uric, phù quanh hốc mắt, phù ngoại vi, đau đa khớp, hồng cầu hình liềm nặng, vỡ lách, hội chứng Sweet.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Bệnh nhân dùng pegfilgrastim có đau bụng trên bên trái hoặc đau chòm vai cần kiểm tra tình trạng lách to hoặc vỡ lách.

Bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính dùng pegfilgrastim mà có sốt, thâm nhiễm phổi, rối loạn hô hấp cần được kiểm tra về hội chứng rối loạn hô hấp ở người lớn (ARDS). Nếu xảy ra tình trạng này, cần ngưng dùng thuốc và/hoặc tạm dừng cho đến khi hết tình trạng ARDS. Ngoài ra, có thể cần các biện pháp điều trị thích hợp cho hội chứng ARDS.

Bệnh nhân có hồng cầu hình liềm dùng pegfilgrastim cần được bù dịch đầy đủ và theo dõi phát hiện cơn cấp của thiếu máu hồng cầu hình liềm, nếu xảy ra, cần cân nhắc các biện pháp điều trị hỗ trợ (ví dụ truyền máu trao đổi hồng cầu).

Nếu có phản ứng quá mẫn nặng xảy ra, nên ngưng thuốc và có các biện pháp can thiệp kịp thời.

Ở bệnh nhân xuất hiện triệu chứng đặc trưng cho hội chứng rò rỉ mao mạch như hạ huyết áp, giảm albumin máu, phù nề, tăng độ quán máu cần được theo dõi chặt chẽ và điều trị triệu chứng, bao gồm chăm sóc đặc biệt.

Ở bệnh nhân có tăng urê huyết, có xuất hiện tế bào máu trong nước tiểu, tăng protein huyết thanh, nghi ngờ viêm cầu thận do thuốc, cần ngưng thuốc và theo dõi các xét nghiệm, xử trí triệu chứng viêm cầu thận cấp.

Theo dõi công thức máu thường xuyên để xử trí kịp thời các trường hợp tăng bạch cầu (ngưng thuốc nếu cần) hoặc xử trí thiếu máu, giảm tiểu cầu.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Dùng đường tiêm dưới da.

Liều lượng

Người lớn:

Ngăn ngừa giảm bạch cầu do hóa trị: Liều cho người lớn là liều đơn 6 mg, 1 lần, mỗi chu trình hóa trị. Không dùng trong vòng 14 ngày trước hoặc trong vòng 24 giờ sau khi hóa trị.

Hội chứng tổn thương hệ tạo máu do xạ trị: 6 mg/tuần, liều đầu tiên càng sớm càng tốt sau khi có nghi ngờ hoặc khẳng định nguy cơ do xạ trị, dùng liều thứ 2 sau liều thứ nhất 1 tuần.

Trẻ em:

Phòng ngừa giảm bạch cầu do hóa trị: Không dùng trong vòng 14 ngày trước hoặc 24 giờ sau khi hóa trị. Với trẻ dưới 45 kg, dùng 1 liều cho mỗi chu trình hóa trị, bắt đầu ít nhất 24 giờ trước khi kết thúc hóa trị, liều dùng dựa trên trọng lượng cơ thể. Liều tối đa là 6 mg. (Lưu ý: đối với dạng bơm tiêm đóng sẵn không được thiết kế để tiêm trực tiếp các liều dưới 6 mg).

Trẻ < 10 kg: 0,1 mg/kg (0,01 ml/kg); trẻ 10 - 20 kg: 1,5 mg/kg (0,15 ml/kg); trẻ 21 - 30 kg: 2,5 mg/kg (0,25 ml/kg); trẻ 31 - 44 kg: 4 mg/kg (0,4 ml/kg); trẻ ≥ 45 kg, dùng như liều người lớn.

Hội chứng tổn thương hệ tạo máu do xạ trị: Liều đầu tiên càng sớm càng tốt sau khi có nghi ngờ hoặc khẳng định nguy cơ do xạ trị, dùng liều thứ 2 sau liều thứ nhất 1 tuần.

Với trẻ dưới 45 kg: liều dùng dựa trên trọng lượng cơ thể.

Trẻ < 10 kg: 0,1 mg/kg (0,01 ml/kg); trẻ 10 - 20 kg: 1,5 mg/kg (0,15 ml/kg); trẻ 21 - 30 kg: 2,5 mg/kg (0,25 ml/kg); trẻ 31 - 44 kg: 4 mg/kg (0,4 ml/kg).

Trẻ từ 45 kg trở lên: Dùng như liều người lớn.

Tương tác thuốc

Nồng độ/tác dụng của pegfilgrastim có thể giảm đi khi dùng đồng thời với pegloticase.

Quá liều và xử trí

Liều đơn 300 mg/kg dùng tiêm dưới da trên một số ít người tình nguyện khỏe mạnh và bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ không gây ADR nghiêm trọng, các phản ứng phụ chỉ tương đương nhóm dùng liều thấp.

Cập nhật lần cuối: 2017.

PEGINTERFERON ALFA

Tên chung quốc tế: Peginterferon alfa-2a, peginterferon alfa-2b.

Mã ATC: L03AB11 (peginterferon alfa-2a), L03AB10 (peginterferon alfa-2b).

Loại thuốc: Thuốc kháng virus nhóm interferon.

Dạng thuốc và hàm lượng

Peginterferon alfa-2a: Bơm tiêm định liều dùng để tiêm dưới da với các hàm lượng: 135 microgam/0,5 ml; 180 microgam/0,5 ml; 90 microgam/0,5 ml; 180 microgam/ml.

Peginterferon alfa-2b: Lọ dung dịch tiêm đơn liều hoặc bút tiêm định liều dùng để tiêm dưới da với các hàm lượng: 50 microgam/0,5 ml; 80 microgam/0,5 ml; 100 microgam/0,5 ml; 120 microgam/0,5 ml; 150 microgam/0,5 ml.

Được lực học

Peginterferon alfa chứa interferon alfa (nguồn gốc từ DNA tái tổ hợp) liên kết cộng hóa trị với monomethoxy polyethylen glycol (PEG). Có 2 loại peginterferon alfa-2a và peginterferon alfa-2b được sử dụng làm thuốc kháng virus. Ngoài ra, peginterferon alfa-2b còn được bào chế ở nồng độ cao hơn, sử dụng để điều trị ung thư.

Interferon alfa là một họ protein, được sản xuất bởi các tế bào có nhân, có các đặc tính kháng virus, ức chế tăng sinh và điều hòa miễn dịch. Interferon tương tác với các tế bào nhờ ái lực cao với thụ thể trên màng tế bào. Sau khi được hoạt hóa, các tác dụng của interferon bao gồm cảm ứng quá trình phiên mã gen, ức chế sinh trưởng tế bào, thay đổi trạng thái biệt hóa của tế bào, phá vỡ biểu hiện của gen sinh ung thư, thay đổi biểu hiện của kháng nguyên bề mặt, tăng hoạt tính của đại thực bào và tăng cường khả năng gây độc tế bào của tế bào lympho đến tế bào đích.

Peginterferon alfa-2a là một chất cảm ứng đáp ứng miễn dịch kháng virus, kích thích các protein sinh học như neopterin và 2',5'-oligoadenylate synthetase.

Peginterferon alfa-2b ức chế sao chép nhân lên của virus ở tế bào bị nhiễm virus, ức chế chu trình tế bào và sự tăng sinh tế bào, cảm ứng chết tế bào theo chương trình, hoạt tính kháng tăng sinh mạch và các tác động điều hòa miễn dịch như tăng cường hoạt tính của các đại thực bào, hoạt hóa tế bào diệt tự nhiên NK, kích thích các tế bào lympho T gây độc tế bào và tăng nhạy cảm của tế bào T hỗ trợ. Peginterferon alfa-2b làm tăng nồng độ của các protein sinh học như neopterin và 2',5'-oligoadenylat synthetase, làm tăng thân nhiệt và gây giảm bạch cầu và tiểu cầu có hồi phục. Chưa xác nhận được mối liên quan giữa tác dụng dược lý *in vitro* và *in vivo* với tác dụng trên lâm sàng.

Được động học

Peginterferon alfa-2a: Sau khi tiêm dưới da người tình nguyện khỏe mạnh liều đơn 180 microgam, nồng độ đỉnh của peginterferon alfa-2a đo được sau khoảng 3 - 6 giờ và đạt được 80% nồng độ đỉnh sau 24 giờ. Nồng độ đỉnh trong huyết thanh đạt được trong khoảng thời gian từ 72 - 96 giờ sau khi dùng thuốc. Sinh khả dụng đạt khoảng 84%. Nồng độ đáy trung bình tại thời điểm 168 giờ sau khi dùng thuốc ở tuần 48 (16 nanogam/ml; khoảng dao động từ 4 - 28 nanogam/ml) cao gấp 2 lần so với ở tuần đầu tiên (trung bình 9 ng/ml, khoảng dao động từ 0 - 15 nanogam/ml). Nồng độ thuốc ở trạng thái ổn định đạt được trong vòng 5 - 8 tuần với chế độ liều 1 lần mỗi tuần. Tỷ lệ nồng độ đỉnh/đáy ở tuần 48 xấp xỉ bằng 2. Độ thanh thải trung bình ở người khỏe mạnh dùng thuốc là 94 ml/giờ, thấp hơn khoảng 100 lần so với interferon alfa-2a. Nửa đời thải trừ trung bình trong pha cuối cùng sau khi tiêm dưới da ở người bệnh viêm gan C mạn tính là 160 giờ (khoảng dao động từ 84 - 353 giờ) so với 5 giờ (khoảng dao động từ 3,7 - 8,5 giờ) của interferon alfa-2a.

Peginterferon alfa-2b: Sau khi tiêm dưới da liều đơn peginterferon alfa-2b, thời gian nửa đời hấp thu là 4,6 giờ. Nồng độ đỉnh đạt được trong khoảng từ 15 - 44 giờ sau khi tiêm và được duy trì cho đến 48 - 72 giờ. Nồng độ đỉnh và AUC tăng tuyến tính với liều dùng, sinh khả dụng của thuốc tăng lên sau khi dùng lặp lại nhiều liều. Nồng độ đáy trung bình sau khi dùng thuốc ở tuần 48 (320 picogam/ml; khoảng dao động từ 0 - 2 960 picogam/ml) cao gấp 3 lần so với ở tuần 4 (trung bình 94 picogam/ml, khoảng dao động 0 - 416 picogam/ml). Nửa đời thải trừ trung bình ở người