

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

bệnh viêm gan C là 40 giờ (khoảng dao động 22 - 60 giờ) so với 5 giờ (khoảng dao động 3,7 - 8,5 giờ) của interferon alfa-2a. Độ thanh thải của peginterferon alfa-2b xấp xỉ 22 ml/giờ.kg, trong đó thải trừ qua thận chiếm khoảng 30%. So với interferon alfa-2b, peginterferon alfa-2b có độ thanh thải thấp hơn 7 lần và nửa đời thải trừ kéo dài hơn 5 lần. Ở liều đạt tác dụng điều trị, peginterferon alfa-2b có nồng độ đỉnh và AUC tương ứng cao gấp 10 và 50 lần so với interferon alfa-2b.

Chỉ định

Peginterferon alfa-2a

Người lớn:

Sử dụng phối hợp trong điều trị viêm gan virus C (HCV) mạn tính ở bệnh nhân không xơ gan hoặc có xơ gan còn bù. Phác đồ có peginterferon nên là lựa chọn thay thế (lựa chọn ban đầu là các phác đồ thuốc kháng virus trực tiếp).

Điều trị viêm gan virus B mạn tính có HbeAg dương tính hoặc âm tính ở bệnh nhân không xơ gan hoặc có xơ gan còn bù, có bằng chứng là virus đang nhân lên và viêm gan.

Trẻ em:

Phối hợp với ribavirin trong điều trị viêm gan virus C mạn tính ở trẻ từ 5 tuổi trở lên không xơ gan hoặc có xơ gan còn bù.

Điều trị viêm gan virus B mạn tính ở trẻ từ 3 tuổi trở lên, có HbeAg dương tính, không xơ gan, có bằng chứng là virus đang nhân lên và alanin aminotransferase (ALT) huyết thanh tăng cao.

Peginterferon alfa-2b

Sử dụng phối hợp trong điều trị viêm gan virus C (HCV) mạn tính ở bệnh nhân không xơ gan hoặc có xơ gan còn bù.

Phối hợp với ribavirin trong điều trị viêm gan C mạn tính ở bệnh nhân nhi từ 3 - 17 tuổi không xơ gan hoặc có xơ gan còn bù.

Chống chỉ định

Đã biết có phản ứng quá mẫn (ví dụ như: nổi mề đay, phù mạch, co thắt phế quản, phản vệ, hội chứng Stevens-Johnson, hội chứng tiêu thượng bì nhiễm độc TEN) với peginterferon alfa (alfa-2a, alfa-2b).

Bệnh viêm gan tự miễn.

Xơ gan mất bù (điểm Child-Pugh > 6, Child-Pugh B và C) trước hoặc trong điều trị.

Sử dụng peginterferon alfa-2a ở bệnh nhân xơ gan với HCV mạn tính đồng nhiễm HIV và có xơ gan mất bù (điểm Child-Pugh ≥ 6) trước hoặc trong điều trị.

Sử dụng peginterferon alfa-2a ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ (do chế phẩm này chứa benzyl alcohol).

Chống chỉ định phối hợp với ribavirin ở những phụ nữ mang thai hoặc có thể mang thai, nam giới có bạn tình nữ đang mang thai, bệnh nhân bị mẫn cảm (ví dụ: nổi mề đay, phù mạch, co thắt phế quản, phản ứng phản vệ) với ribavirin, bệnh nhân có bệnh hemoglobin máu (ví dụ như bệnh thalassemia thể nặng, thiếu máu hồng cầu liềm), bệnh nhân dùng phác đồ phối hợp didanosin và thường chống chỉ định ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 50 ml/phút.

Thận trọng

Các rối loạn nghiêm trọng: Peginterferon alfa có thể gây tử vong, rối loạn thần kinh, bệnh tự miễn, thiếu máu và bệnh truyền nhiễm đe dọa tính mạng. Bệnh nhân cần được theo dõi và làm xét nghiệm định kỳ, ngừng thuốc nếu triệu chứng nặng kéo dài hoặc có dấu hiệu, triệu chứng trầm trọng. Các rối loạn này có thể phục hồi sau khi ngừng thuốc.

Thận trọng với phác đồ điều trị HCV phối hợp: Khi dùng peginterferon alfa kết hợp với ribavirin uống, cần lưu ý các cảnh báo, thận trọng và chống chỉ định liên quan đến cả hai loại thuốc,

đặc biệt tránh mang thai ở bệnh nhân nữ và ở các bạn tình nữ của bệnh nhân nam vì ribavirin có thể gây dị tật bẩm sinh và/hoặc tử vong cho bào thai.

Các phản ứng mẫn cảm: Phản ứng quá mẫn cấp tính nghiêm trọng (nổi mề đay, phù mạch, co thắt phế quản, sốc phản vệ) và phản ứng trên da (mụn nước phỏng rộp, hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử thượng bì nhiễm độc TEN, chứng đỏ da toàn thân) đã được ghi nhận với interferon alfa. Nếu xuất hiện phản ứng quá mẫn, cần ngừng thuốc.

Ảnh hưởng đến tâm - thần kinh: Các rối loạn về tâm - thần kinh đe dọa tính mạng (tự tử, muốn tự tử, trầm cảm, tái nghiện thuốc...) đã được ghi nhận trong và sau khi dùng peginterferon alfa. Tâm thần, ảo giác, quá khích, rối loạn lưỡng cực, điên cuồng cũng đã được báo cáo ở người bệnh dùng interferon không liên hợp. Thuốc cũng làm nặng thêm các triệu chứng rối loạn tâm thần ở người có tiền sử tâm thần hoặc rối loạn nghiện chất. Peginterferon alfa cần được sử dụng rất thận trọng ở bệnh nhân có tiền sử trầm cảm hoặc rối loạn tâm thần. Tất cả các bệnh nhân sử dụng thuốc cần được theo dõi các dấu hiệu trầm cảm và các rối loạn tâm thần khác.

Tác dụng trên tim mạch: Peginterferon alfa nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân có bệnh lý tim mạch, bao gồm tiền sử nhồi máu cơ tim và rối loạn nhịp tim và cần theo dõi điện tâm đồ trước khi bắt đầu điều trị.

Vi bệnh tim có thể trở nên trầm trọng hơn do thiếu máu do ribavirin, bệnh nhân có tiền sử bệnh tim trầm trọng hoặc không ổn định không nên sử dụng ribavirin kết hợp với peginterferon alfa.

Ức chế tủy xương: Peginterferon alfa ức chế chức năng tủy xương và có thể gây ra giảm tế bào máu nghiêm trọng. Peginterferon alfa phối hợp ribavirin uống nên được thận trọng ở những bệnh nhân có số lượng bạch cầu trung tính < 1 500/mm³, số lượng tiểu cầu < 90 000/mm³, hemoglobin nền < 10 g/dl, hoặc có nguy cơ thiếu máu nghiêm trọng. Cần ngừng điều trị (ít nhất là tạm thời nếu bạch cầu trung tính < 500/mm³ hoặc tiểu cầu < 25 000/mm³). Cần xét nghiệm công thức máu trước và hàng ngày trong khi sử dụng peginterferon alfa. Cần chỉnh liều hoặc dừng điều trị khi cần.

Bệnh tự miễn: Đã có báo cáo về việc xuất hiện hoặc làm trầm trọng thêm các bệnh tự miễn (ví dụ như: viêm tuyến giáp, xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối hay xuất huyết giảm tiểu cầu tự miễn, viêm thận kẽ, viêm gan, lupus ban đỏ hệ thống, bệnh vẩy nến). Nên sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân có bệnh tự miễn.

Tác dụng lên nội tiết và chuyển hóa: Peginterferon alfa có thể gây ra hoặc làm nặng thêm tình trạng cường giáp hoặc suy giáp; tăng/hạ đường huyết hoặc đái tháo đường có thể xảy ra. Bệnh nhân suy giáp, cường tuyến giáp hoặc đái tháo đường không nên dùng peginterferon alfa.

Tác dụng trên mắt: Giảm hoặc mất thị lực, bệnh võng mạc bao gồm phù mạch, huyết khối động mạch hoặc tĩnh mạch võng mạc, xuất huyết võng mạc và xuất tiết dạng đốm bông, viêm thần kinh thị giác, phù gai thị và bong võng mạc nghiêm trọng có thể xảy ra hoặc trầm trọng hơn bởi peginterferon alfa hoặc các chế phẩm interferon alfa khác. Việc khám mắt phải được thực hiện ở tất cả các bệnh nhân trước khi bắt đầu điều trị peginterferon alfa. Bệnh nhân có rối loạn nhãn khoa trước đây (ví dụ: bệnh võng mạc do đái tháo đường hoặc tăng huyết áp) nên được khám định kỳ trong suốt quá trình điều trị. Phải ngừng dùng peginterferon alfa ở bệnh nhân xuất hiện hoặc tiến triển trầm trọng các bệnh lý về mắt.

Tác dụng trên phổi: Khó thở đe dọa tính mạng, thâm nhiễm phổi, viêm phổi, viêm phế quản tắc nghẽn, viêm phổi kẽ, tăng áp phổi và bệnh sarcoidosis có thể xảy ra hoặc trầm trọng hơn bởi peginterferon alfa. Nên ngưng dùng peginterferon alfa phối hợp ribavirin ở những bệnh nhân xuất hiện thâm nhiễm phổi hoặc suy giảm chức năng phổi.

Biến chứng nhiễm trùng: Nhiễm trùng nặng và nghiêm trọng, một số gây tử vong, đã được quan sát thấy ở bệnh nhân điều trị interferon alfa, bao gồm peginterferon alfa. Mặc dù sốt có thể liên quan đến hội chứng giả cúm thường được báo cáo trong quá trình điều trị bằng interferon, cần loại trừ những nguyên nhân khác của sốt cao hoặc sốt dai dẳng, đặc biệt khi có giảm bạch cầu trung tính.

Viêm đại tràng: Loét đại tràng và xuất huyết, thiếu máu cục bộ đại tràng đã được báo cáo trong vòng 12 tuần đầu điều trị bằng interferon alfa. Nên ngừng thuốc ngay nếu có các triệu chứng viêm đại tràng (ví dụ đau bụng, phân đen, sốt). Viêm đại tràng thường phục hồi trong 1 - 3 tuần sau khi ngừng thuốc.

Viêm tụy: Viêm tụy, đôi khi tử vong, đã xảy ra. Nên ngừng thuốc ở bệnh nhân có dấu hiệu viêm tụy và ngưng vĩnh viễn nếu có chẩn đoán viêm tụy.

Triglycerid: Tăng triglycerid nên được theo dõi thích hợp. Cần cân nhắc việc ngưng dùng peginterferon alfa khi triglycerid tăng cao liên tục (ví dụ như triglycerid > 1 000 mg/dl) và các triệu chứng của viêm tụy tiềm ẩn (ví dụ: đau bụng, buồn nôn, nôn).

Bệnh lý răng lợi: Bệnh lý răng lợi, khô miệng có thể góp phần làm hỏng răng và niêm mạc miệng trong khi điều trị lâu dài. Nên khám răng định kỳ trong khi điều trị, đánh răng hai lần mỗi ngày và súc miệng sạch sau khi nôn.

Bệnh nhân ghép tạng: Giống như các interferon alfa khác, thải ghép gan và thận đã được báo cáo khi (có hoặc không có ribavirin uống) sử dụng peginterferon alfa ở bệnh nhân ghép tạng. An toàn và hiệu quả của peginterferon alfa chưa được xác định ở những bệnh nhân ghép gan hoặc ghép tạng khác.

Thời kỳ mang thai

Chưa có nghiên cứu có kiểm soát đủ lớn để đánh giá nguy cơ liên quan đến sử dụng thuốc ở phụ nữ mang thai. Các dữ liệu trên động vật cho thấy thuốc có thể gây hại cho thai nhi, gây sảy thai và thai chết lưu. Chống chỉ định sử dụng peginterferon alfa phối hợp với ribavirin ở phụ nữ mang thai hoặc nam giới có bạn tình mang thai.

Thời kỳ con bú

Chưa rõ peginterferon alfa có vào sữa mẹ hay không. Cần phải cân nhắc có nên ngưng dùng thuốc hay không, xem xét tầm quan trọng của thuốc đối với mẹ và các nguy cơ tiềm ẩn đối với con.

Tác dụng không mong muốn

Thường gặp

Hầu hết (hơn 96%) bệnh nhân HCV mạn tính dùng peginterferon alfa gặp ADR trong thời gian điều trị, thường gặp nhất là triệu chứng giống cúm (mệt mỏi suy nhược, nhức đầu, đau cơ, sốt, rét run), các tác động lên thần kinh tâm thần (mất ngủ, trầm cảm, lo lắng, rối loạn cảm xúc, kích thích) và tác dụng trên máu (ví dụ giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu). Một số tác dụng phụ thường gặp (sốt, nhức đầu) có xu hướng giảm nhẹ về cường độ và tần suất khi tiếp tục điều trị.

Ít gặp

Viêm phổi, nhiễm khuẩn da, ung thư gan, sarcoidosis, viêm tuyến giáp, đái tháo đường, mất nước, ảo giác, muốn tự tử, bệnh thần kinh ngoại biên, xuất huyết võng mạc, điếc, tăng huyết áp, khô khè, chảy máu đường tiêu hóa, rối loạn chức năng gan

Hiếm gặp

Viêm nội tâm mạc, viêm tai ngoài, giảm 3 dòng tế bào máu, phản ứng phản vệ, lupus ban đỏ hệ thống, viêm khớp dạng thấp, ban xuất huyết giảm tiểu cầu, toan ceton do đái tháo đường, hôn mê, liệt mặt, co giật, bệnh lý thần kinh mắt, phù gai thị, rối loạn mạch máu võng mạc, nhồi máu cơ tim, bệnh cơ tim, đau thắt ngực, nhịp nhanh, rung nhĩ, viêm màng tim, xuất huyết não, viêm phổi kẽ, tắc mạch phổi, viêm tụy, loét dạ dày, suy gan, viêm đường mật, viêm cơ, suy thận.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Phải ngừng thuốc khi gặp ADR nặng.

Liều lượng và cách dùng

Peginterferon alfa-2a và peginterferon alfa-2b được dùng tiêm dưới da 1 lần/tuần.

Người lớn:

Viêm gan B mạn tính: Peginterferon alfa-2a 180 microgam tiêm dưới da 1 tuần 1 lần trong 48 tuần.

Viêm gan C mạn tính: Bộ Y tế Việt Nam khuyến cáo sử dụng phác đồ phối hợp peginterferon với ribavirin và sofosbuvir.

Peginterferon alfa-2a 180 microgam tiêm dưới da 1 tuần 1 lần, thời gian 12 - 24 tuần. Peginterferon alfa-2b tiêm dưới da 1,5 microgam/kg 1 lần 1 tuần, thời gian 12 - 24 tuần.

Trẻ em:

Viêm gan B mạn tính: Peginterferon alfa-2a 180 microgam/1,73 m² × diện tích bề mặt cơ thể (BSA), tiêm dưới da mỗi tuần 1 lần trong 48 tuần.

Viêm gan C mạn tính: Khi dùng peginterferon alfa-2a kết hợp với ribavirin uống để điều trị viêm gan C mạn tính ở trẻ từ 5 tuổi trở lên, liều thông thường là 180 microgam/1,73 m² × diện tích bề mặt cơ thể (BSA) mỗi tuần 1 lần (tối đa 180 microgam) tiêm dưới da.

Khi dùng peginterferon alfa-2b kết hợp với ribavirin đường uống để điều trị lần đầu nhiễm HCV mạn tính ở trẻ từ 3 - 17 tuổi, liều lượng thông thường là 60 microgam/m² mỗi tuần 1 lần, tiêm dưới da.

Thay đổi liều do độc tính

Liều dùng của peginterferon alfa (alfa-2a, alfa-2b) nên được điều chỉnh ở những bệnh nhân có các tác dụng phụ trên thần kinh tâm thần (như trầm cảm), các tác dụng phụ trên huyết học, các phản ứng phụ nghiêm trọng khác hoặc các bất thường trong xét nghiệm. Khi cần chỉnh liều peginterferon alfa-2a ở người lớn do phản ứng phụ (lâm sàng và/hoặc xét nghiệm), nên giảm liều ban đầu xuống 135 microgam mỗi tuần; cần giảm thêm đến 90 microgam mỗi tuần nếu phản ứng phụ kéo dài hoặc xuất hiện lại. Nếu phản ứng phụ giảm đi, có thể xem xét tăng liều trở lại.

Nếu cần điều chỉnh liều peginterferon alfa-2b do phản ứng bất lợi ở người lớn điều trị peginterferon alfa-2b phối hợp ribavirin uống, nên giảm liều 2 bước so với liều đầu tiên là 1,5 microgam/kg mỗi tuần (ví dụ liều dùng nên giảm xuống còn 1 microgam/kg 1 lần/tuần và sau đó, nếu cần, tiếp tục giảm xuống 0,5 microgam/kg mỗi tuần). Nếu cần điều chỉnh liều ở người lớn dùng đơn trị liệu peginterferon alfa-2b, liều ban đầu 1 microgam/kg 1 lần/tuần nên giảm xuống 0,5 microgam/kg 1 lần/tuần.

Nếu cần thay đổi liều peginterferon alfa-2b ở trẻ em do phản ứng phụ, nên giảm liều 2 bước so với liều ban đầu là 60 microgam/m² mỗi tuần một lần (nên giảm liều xuống 40 microgam/m² 1 lần/tuần và sau đó, nếu cần, tiếp tục giảm xuống còn 20 microgam/m² mỗi tuần một lần).

Nếu cần thay đổi liều peginterferon alfa-2a ở trẻ em vì các phản ứng phụ nghiêm trọng từ trung bình đến nặng (lâm sàng và/hoặc xét nghiệm), giảm liều ban đầu là 135 microgam/1,73 m² × BSA thường là đủ; tiếp tục giảm liều tới 90 microgam/1,73 m² × BSA hoặc 45 microgam/1,73 m² × BSA trong một số trường hợp. Có thể thực hiện đến 3 lần chỉnh liều đối với độc tính ở trẻ em trước khi xem xét ngừng dùng peginterferon alfa-2a phối hợp uống ribavirin.

Suy gan

Khi peginterferon alfa-2a được sử dụng để điều trị HBV mạn tính ở người lớn có nồng độ ALT tăng cao (trên 5 lần so với giới hạn bình thường trên) nên kiểm tra chức năng gan thường xuyên hơn và xem xét hoặc giảm liều xuống 135 microgam mỗi tuần một lần, hoặc tạm ngưng điều trị. Việc điều trị có thể được tiếp tục sau khi ALT trở về bình thường. Nếu ALT tăng cao liên tục hoặc nghiêm

trọng (lớn hơn 10 lần giới hạn bình thường trên), nên ngừng điều trị. Nếu ALT tiếp tục tăng mặc dù đã giảm liều hoặc có kèm nồng độ bilirubin tăng cao hoặc có bằng chứng suy giảm chức năng gan, liệu pháp peginterferon alfa-2a nên ngừng ngay.

Khi peginterferon alfa-2a được sử dụng để điều trị nhiễm HCV mạn tính ở người lớn có ALT tiến triển cao hơn giá trị cơ bản, nên giảm liều xuống 135 microgam mỗi tuần và kiểm tra chức năng gan thường xuyên hơn. Việc điều trị có thể được tiếp tục sau đợt ALT bùng phát. Nếu ALT vẫn tăng mặc dù đã giảm liều hoặc đi kèm với nồng độ bilirubin tăng cao hoặc bằng chứng gan mất bù, nên dừng ngay peginterferon alfa-2a.

Suy thận

Khi dùng peginterferon alfa-2a ở người lớn, những người có Cl_{cr} 30 - 50 ml/phút có thể sử dụng liều 180 microgam mỗi tuần nhưng nên giảm liều xuống 135 microgam mỗi tuần một lần ở những người có Cl_{cr} < 30 ml/phút, bao gồm cả những bệnh nhân bệnh thận giai đoạn cuối cần thẩm tách máu. Liều dùng peginterferon alfa-2a ở người lớn nên giảm xuống còn 90 microgam nếu xảy ra các ADR nghiêm trọng hoặc các bất thường trong xét nghiệm; nếu vẫn không dung nạp, cần ngưng dùng thuốc. Không có dữ liệu về việc sử dụng peginterferon alfa-2a ở trẻ em suy thận.

Khi dùng peginterferon alfa-2b đơn trị cho người lớn, nên giảm 25% liều ở những bệnh nhân suy thận nặng (Cl_{cr} 10 - 29 ml/phút), bao gồm cả bệnh nhân thẩm tách máu. Nên dùng peginterferon alfa-2b nếu chức năng thận giảm trong quá trình điều trị. Ở những bệnh nhân dùng peginterferon alfa-2b với viên nang hoặc dung dịch uống ribavirin, nên ngưng cả hai thuốc nếu nồng độ creatinin huyết thanh > 2 mg/dl.

Tương tác thuốc

Azathioprin: Dùng đồng thời peginterferon alfa và ribavirin uống, đã có báo cáo về giảm toàn bộ tế bào máu nghiêm trọng (giảm rõ rệt hồng cầu, bạch cầu trung tính và tiểu cầu). Nên kiểm tra toàn bộ số lượng tế bào máu, bao gồm số lượng tiểu cầu hàng tuần trong tháng đầu tiên, hai lần một tháng trong suốt tháng thứ hai và thứ ba của điều trị, và sau đó hàng tháng hoặc thường xuyên hơn nếu cần. Nếu xuất hiện giảm tất cả các tế bào máu, cần ngưng cả 3 loại thuốc (azathioprin, peginterferon alfa, ribavirin) và peginterferon alfa phối hợp ribavirin đường uống không nên bắt đầu lại đồng thời với azathioprin.

Các thuốc ức chế trực tiếp men sao chép ngược trong điều trị HIV (NRTI): Xơ gan mất bù, bao gồm vài trường hợp tử vong đã được báo cáo ở bệnh nhân xơ gan có HCV mạn đồng nhiễm HIV sử dụng thuốc nhóm NRTI cùng với peginterferon alfa phối hợp ribavirin. Bệnh nhân đang dùng peginterferon alfa và NRTI đồng thời nên được theo dõi chặt chẽ về độc tính.

Methadon: Có thể làm tăng nồng độ methadon. Mặc dù chưa thấy hậu quả trên lâm sàng, nên theo dõi dấu hiệu và triệu chứng độc tính của methadon.

Ribavirin: Ribavirin có thể làm tăng ADR trên huyết học (thiếu máu, giảm bạch cầu trung tính, giảm bạch cầu lympho) do peginterferon alfa gây ra.

Theophylin: Với peginterferon alfa-2a, làm tăng AUC của theophylin lên 25% do ức chế CYP1A2. Nồng độ theophylin huyết tương nên được theo dõi thường xuyên và điều chỉnh liều lượng phù hợp.

Tương kỵ

Không trộn chung với bất kỳ thuốc nào khác.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Quá liều do tiêm 2 mũi vào các ngày liên tiếp nhau hoặc tiêm liều 1 260 microgam/tuần đã được báo cáo với

peginterferon alfa-2a. Không có trường hợp nào xảy ra các biến cố nghiêm trọng. Liều hàng tuần lên tới 540 và 630 microgam đã được sử dụng trong thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân ung thư tế bào thận và bạch cầu cấp thể tủy mạn. Độc tính phụ thuộc liều bao gồm: mệt mỏi, tăng enzym gan, giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu.

Ngộ độc liều lên tới 10,5 lần so với liều dự định đã được báo cáo với peginterferon alfa-2b. Liều tối đa hàng ngày đã được báo cáo là 1200 microgam. Thông thường triệu chứng xảy ra khi quá liều là tương tự với ADR của thuốc, tuy nhiên, mức độ nghiêm trọng có thể cao hơn.

Xử trí: Các biện pháp giải độc chuẩn để loại bỏ thuốc ra khỏi cơ thể như lọc máu vẫn chưa chứng minh được hiệu quả. Không có thuốc giải độc đặc hiệu.

Cập nhật lần cuối: 2018.

PEMETREXED

Tên chung quốc tế: Pemetrexed.

Mã ATC: L01BA04.

Loại thuốc: Chống ung thư.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch tiêm truyền tĩnh mạch pemetrexed ditrometamol nồng độ 25 mg/ml: lọ 100 mg/4 ml, 500 mg/20 ml, 850 mg/34 ml, 1 000 mg/40 ml (hàm lượng tính theo pemetrexed).

Bột đông khô dinatri pemetrexed để pha thành dung dịch nồng độ 25 mg/ml tiêm truyền tĩnh mạch: lọ 100 mg, lọ 500 mg (hàm lượng tính theo pemetrexed).

Dược lực học

Pemetrexed là một thuốc chống ung thư có bản chất là một chất đối kháng acid folic. Pemetrexed phá vỡ các quá trình trao đổi chất phụ thuộc folat cần thiết cho sự nhân lên tế bào. Ngoài ra, pemetrexed còn ức chế các enzym tham gia sinh tổng hợp các nucleotid thymin và purin như thymidylat synthase, dihydrofolat reductase và phosphoribosylglycinamid formyltransferase. Pemetrexed được vận chuyển vào trong tế bào nhờ chất mang folat khử và hệ thống vận chuyển protein gắn kết folat màng. Ở đây pemetrexed trải qua quá trình polyglutamat hóa và trở thành các dạng polyglutamat bởi enzym folylpolyglutamat synthetase. Các dạng polyglutamat này được lưu giữ trong tế bào trong thời gian dài, có tác dụng ức chế thymidylat synthase và phosphoribosylglycinamid formyltransferase. Quá trình polyglutamat hóa là một quá trình phụ thuộc vào thời gian và nồng độ, nó xảy ra mạnh trong các tế bào khối u nhưng ở một mức độ thấp hơn trong các tế bào bình thường.

Các nghiên cứu tiền lâm sàng *in vitro* cho thấy pemetrexed ức chế sự tăng trưởng của các dòng tế bào ung thư trung biểu mô (MSTO-211H, NCI-H2052). Tác dụng ức chế hiệp đồng được quan sát thấy trên sự nhân lên của dòng tế bào u trung biểu mô MSTO-211H khi dùng kết hợp pemetrexed với cisplatin.

Dược động học

Đặc tính dược động học của pemetrexed sau khi dùng đơn liều đã được đánh giá trên 426 bệnh nhân ung thư có u đặc khác nhau với các liều từ 0,2 đến 838 mg/m² được tiêm truyền trong thời gian 10 phút. Pemetrexed có thể tích phân bố ở trạng thái cân bằng là 9 lít/m². Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy khoảng 81% pemetrexed liên kết với protein huyết tương. Pemetrexed ít chuyển hóa ở gan. Pemetrexed được thải trừ chủ yếu qua nước tiểu, trong vòng