

hoá trị cao hơn trên những bệnh nhân sử dụng hoá trị đơn thuần. Nên ngưng Avastin trên những bệnh nhân bị biến cố thuyên tắc huyết khối động mạch.

Bệnh nhân sử dụng Avastin phối hợp với hoá trị có tiền sử bị thuyên tắc huyết khối động mạch hoặc tuổi trên 65 sẽ tăng nguy cơ bị biến cố thuyên tắc huyết khối động mạch trong quá trình điều trị với Avastin. Nên thận trọng khi điều trị Avastin trên những bệnh nhân này.

Thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch

Bệnh nhân có nguy cơ bị biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch kể cả tắc mạch phổi trong quá trình điều trị với Avastin. Nên ngưng Avastin trên những bệnh nhân bị tắc mạch phổi nặng dọa tử vong (độ 4). Những bệnh nhân bị tắc mạch phổi từ độ 3 trở xuống cần phải được theo dõi kỹ.

Suy tim sung huyết (xem phần 2.6 Những tác dụng không mong muốn)

Những biến cố phù hợp với suy tim sung huyết đã được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng. Những triệu chứng thay đổi từ giảm phân suất tống máu thất trái không có triệu chứng đến suy tim sung huyết có triệu chứng, cần phải được điều trị hoặc nhập viện.

Phần lớn bệnh nhân bị suy tim sung huyết đều có ung thư vú di căn và được điều trị trước đó với anthracyclines, được xạ trị thành ngực trái trước đó hoặc có những yếu tố nguy cơ dễ bị suy tim sung huyết khác như bị bệnh tim mạch vành từ trước hoặc được điều trị đồng thời với các thuốc gây độc cho tim.

Cần phải thận trọng khi điều trị Avastin cho những bệnh nhân bị bệnh tim mạch nặng hoặc bị suy tim sung huyết sẵn từ trước.

Giảm bạch cầu trung tính

So với những bệnh nhân chỉ dùng hóa trị liệu đơn thuần, người ta thấy có sự tăng tỷ lệ giảm bạch cầu trung tính nặng, sốt giảm bạch cầu trung tính hoặc nhiễm trùng có giảm bạch cầu trung tính nặng (kể cả một vài trường hợp tử vong) ở những bệnh nhân được điều trị với một số hóa liệu pháp gây độc cho tủy cùng với Avastin.

Quá trình lành vết thương

Avastin có thể có tác động ngoại ý trên quá trình lành vết thương. Việc điều trị Avastin không nên bắt đầu trước ngày thứ 28 sau đại phẫu hoặc cho đến khi vết thương phẫu thuật đã lành hoàn toàn. Đối với bệnh nhân có biến chứng trong quá trình lành vết thương khi điều trị Avastin, nên ngưng sử dụng Avastin cho đến khi vết thương lành hoàn toàn. Nên tạm ngưng điều trị Avastin trong những trường hợp phẫu thuật theo chương trình (xem phần 2.6.1 Các thử nghiệm lâm sàng [Các tác dụng không mong muốn]).

Viêm cân mạc hoại tử bao gồm cả các trường hợp tử vong, hiếm khi được báo cáo ở các bệnh nhân được điều trị với AVASTIN; thường thứ phát sau các biến chứng trong việc lành vết thương, thủng hoặc tạo đường dò đường tiêu hóa. Cần ngưng điều trị AVASTIN ở các bệnh nhân bị viêm cân cơ hoại tử và các trị liệu thích hợp phải được tiến hành ngay lập tức.

Đạm niệu (xem phần 2.6 Những tác dụng không mong muốn)

Trong những thử nghiệm lâm sàng, tỷ lệ xuất hiện đạm niệu ở những bệnh nhân dùng Avastin phối hợp với hóa trị liệu cao hơn so với những bệnh nhân chỉ dùng hóa trị liệu đơn thuần. Đạm niệu độ 4 (hội chứng thận hư) ít gặp ở những bệnh nhân dùng Avastin. Nên ngưng Avastin trên bệnh nhân bị đạm niệu độ 4.

2.4.2 Tác động lên khả năng lái xe và vận hành máy móc

Chưa tiến hành nghiên cứu về tác động của thuốc lên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Tuy nhiên, không có bằng chứng về việc điều trị Avastin làm tăng biến cố bất lợi có thể dẫn đến suy giảm khả năng lái xe và vận hành máy móc hoặc suy giảm chức năng tâm thần.

2.4.3 Tương tác với các thuốc khác và các hình thức tương tác khác

Tác động của thuốc chống ung thư lên được động học của bevacizumab.

Dựa trên những kết quả phân tích dược động học dân số, người ta thấy không có tương tác dược động học liên quan đến lâm sàng khi dùng đồng thời hóa trị liệu với Avastin. Không có sự khác biệt về độ thanh thải của Avastin giữa những bệnh nhân sử dụng Avastin đơn trị và những bệnh nhân dùng Avastin phối hợp tiêm nhanh IFL (Irinotecan/5-Fluorouracil/Leucovorin). Tác động của những hóa trị liệu khác (như 5-FU-LV, carboplatin-paclitaxel, capecitabin hoặc doxorubicin) lên độ thanh thải Avastin khi dùng phối hợp được xem là không có ý nghĩa về mặt lâm sàng.

Tác động của bevacizumab lên được động học của những thuốc chống ung thư khác.

Những kết quả từ nghiên cứu AVF3135g về tương tác thuốc-thuốc, cho thấy bevacizumab không có tác động đáng kể lên được động học của irinotecan và chất chuyển hóa có hoạt tính của nó là SN38.

Những kết quả từ nghiên cứu NP18587 cho thấy bevacizumab không có tác động đáng kể lên được động học của capecitabine và các chất chuyển hóa của nó; cũng như lên được động học của oxaliplatin, và điều này đã được xác định qua giá trị platin tự do và platin toàn phần.

Những kết quả từ nghiên cứu B017705 cho thấy bevacizumab không có tác động đáng kể lên được động học của interferon alfa-2a.

Những kết quả từ nghiên cứu B017704 cho thấy bevacizumab không có tác động đáng kể lên được động học của cisplatin.

Do tính biến động cao giữa các bệnh nhân và sự giới hạn của mẫu thử

ng nghiệm, những kết quả từ nghiên cứu B017704 không cho phép kết luận chắc chắn về ảnh hưởng được cho là có thể xảy ra của bevacizumab lên được động học của gemcitabine.

Xạ trị: Tính an toàn và hiệu quả khi phối hợp xạ trị với Avastin vẫn chưa được công bố.

2.5 Sử dụng ở những đối tượng đặc biệt

2.5.1 Phụ nữ có thai

Sự sinh mạch được biết là có vai trò rất quan trọng cho sự phát triển của bào thai. Ước chế sinh mạch do sử dụng Avastin có thể gây hậu quả ngoại ý trong thai sản.

Không có nghiên cứu kiểm chứng tốt và đầy đủ trên phụ nữ có thai (xem phần 3.3.4 Tính gây quái thai) Người ta biết rằng IgG qua được hàng rào nhau thai, và Avastin có thể ức chế sự sinh mạch ở bào thai. Vì vậy, không nên sử dụng Avastin trong quá trình mang thai. Những phụ nữ có khả năng mang thai nên áp dụng các biện pháp tránh thai thích hợp trong quá trình điều trị Avastin. Dựa trên tính toán về được động học, nên tiếp tục dùng các biện pháp tránh thai trong ít nhất 6 tháng sau khi sử dụng liều Avastin cuối cùng.

2.5.2 Bà mẹ đang cho con bú

Không biết liệu bevacizumab có tiết qua sữa mẹ hay không. Vì IgG của mẹ được tiết qua sữa mẹ và Avastin có thể gây hại cho sinh trưởng và phát triển của trẻ, nên khuyến phụ nữ ngưng cho con bú trong khi điều trị Avastin và không cho con bú trong ít nhất 6 tháng sau liều Avastin cuối cùng.

2.5.3 Sử dụng ở trẻ em

Tính an toàn và hiệu quả của Avastin trên trẻ em và thanh thiếu niên vẫn chưa được nghiên cứu.

2.5.4 Sử dụng ở người già

Tham khảo phần 2.4.1 ở mục: Thuyên tắc huyết khối động mạch.

2.5.5 Bệnh nhân suy thận

Tính an toàn và hiệu quả của Avastin trên bệnh nhân bị suy thận vẫn chưa được nghiên cứu.

2.5.6 Bệnh nhân suy gan

Tính an toàn và hiệu quả của Avastin trên bệnh nhân bị suy gan vẫn chưa được nghiên cứu.

2.6 Tác dụng không mong muốn

Hãy thông báo cho bác sĩ của bạn bất kỳ tác dụng phụ nào có liên quan đến thuốc khi sử dụng.

2.6.1 Kinh nghiệm từ các thử nghiệm lâm sàng

Những thử nghiệm lâm sàng đã được tiến hành trên những bệnh nhân bị nhiều loại khối u ác tính khác nhau được điều trị với Avastin, phần lớn là phối hợp với hóa trị. Những dữ liệu về tính an toàn của Avastin được trình bày ở phần này được rút ra từ 3500 bệnh nhân của một thử nghiệm lâm sàng. Về kinh nghiệm sau khi thuốc ra thị trường, xin xem phần 2.6.2 bên dưới. Về chi tiết của những nghiên cứu chủ chốt, bao gồm để cương và những kết quả về hiệu quả chính của nghiên cứu, xin xem phần 3.1.2 Những nghiên cứu về hiệu quả/ lâm sàng.

Những phản ứng có hại nghiêm trọng nhất của thuốc là:

- Thủng đường tiêu hoá (xem phần 2.4.1 Cảnh báo và Thận trọng chung)
- Xuất huyết kể cả xuất huyết phổi/ho ra máu, thường xảy ra ở những bệnh nhân ung thư phổi không phải tế bào nhỏ (NSCLC) (xem phần 2.4.1 Cảnh báo và Thận trọng chung).
- Thuyên tắc huyết khối động mạch (xem phần 2.4.1 Cảnh báo và Thận trọng chung).

Các phân tích dữ liệu an toàn trên lâm sàng gợi ý rằng tăng huyết áp và protein niệu xảy ra khi điều trị với Avastin có thể phụ thuộc liều.

Các phản ứng có hại của thuốc thường được ghi nhận nhất trong tất cả các thử nghiệm lâm sàng trên bệnh nhân sử dụng Avastin là: tăng huyết áp, mệt mỏi hoặc suy nhược, tiêu chảy và đau bụng.

Bảng 1 liệt kê tất cả những phản ứng có hại của thuốc do sử dụng Avastin phối hợp với những hóa trị liệu khác nhau trong rất nhiều chỉ định. Những phản ứng này đã xảy ra, hoặc là với ít nhất 2% độ khác biệt so với nhóm chứng (phản ứng mức độ 3-5 theo NCI-CTC [Viện ung thư Quốc Gia-Tiêu chí độc tính thường gặp], hoặc là với ít nhất 10% độ khác biệt so với nhóm chứng (phản ứng mức độ 1-5 theo NCI-CTC), và chúng đã xảy ra ít nhất là ở một trong số các thử nghiệm lâm sàng chủ chốt. Những phản ứng có hại của thuốc được liệt kê trong bảng này nằm trong hai mức sau: Rất hay gặp ($\geq 10\%$) và Hay gặp ($\geq 1\% - < 10\%$). Những phản ứng có hại của thuốc cũng đã được phân vào những nhóm phù hợp trong bảng dưới, theo tỷ lệ cao nhất mà chúng được quan sát thấy trong bất kỳ thử nghiệm lâm sàng chủ chốt nào. Trong mỗi nhóm theo tần suất xuất hiện này, những phản ứng có hại của thuốc được trình bày theo thứ tự giảm dần về mức độ nghiêm trọng. Một số những phản ứng có hại là những phản ứng thường được quan sát thấy khi dùng hóa trị (ví dụ như hội chứng loạn cảm giác đỏ lòng bàn tay-bàn chân do capecitabine, và bệnh lý thần kinh cảm giác ngoại biên do paclitaxel hoặc oxaliplatin); tuy nhiên, cũng không loại trừ được khả năng điều trị Avastin đã làm nặng hơn những phản ứng này.