

Bảng 1: Các phản ứng có hại của thuốc rất hay gặp và hay gặp

Nhóm hệ thống cơ quan	Các phản ứng mức độ 3-5 theo NCI-CTC ($\geq 2\%$ sự khác biệt giữa những nhóm nghiên cứu trong ít nhất một thử nghiệm lâm sàng)		Các phản ứng ở mọi mức độ ($\geq 10\%$ sự khác biệt giữa những nhóm nghiên cứu trong ít nhất một thử nghiệm lâm sàng)
	Rất hay gặp	Hay gặp	Rất hay gặp
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng		Nhiễm khuẩn huyết Áp-xe Nhiễm trùng	
Các rối loạn máu và hệ bạch huyết	Giảm bạch cầu Giảm bạch cầu trung tính Giảm tiểu cầu.	Sốt Giảm bạch cầu trung tính Thiếu máu.	
Các rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng		Mất nước	Chán ăn
Các rối loạn hệ thần kinh	Bệnh thần kinh cảm giác ngoại biên	Tai biến mạch máu não Ngất Tình trạng ngủ gà Nhức đầu	Loạn vị giác Nhức đầu
Các rối loạn ở mắt			Rối loạn về mắt
Các rối loạn ở tim		Suy tim sung huyết Nhịp tim nhanh trên thất	
Các rối loạn mạch	Tăng huyết áp	Thuyên tắc huyết khối (động mạch) Huyết khối tĩnh mạch sâu Xuất huyết	Tăng huyết áp
Các rối loạn về hô hấp, lồng ngực và trung thất		Tắc mạch phổi Khó thở Giảm oxy huyết Chảy máu cam	Khó thở Chảy máu cam Viêm mũi
Các rối loạn đường tiêu hóa	Tiêu chảy Buồn nôn Nôn	Thủng ruột Tắc ruột Đau bụng Rối loạn tiêu hóa	Táo bón Viêm miệng Xuất huyết trực tràng
Các rối loạn ở da và mô dưới da			Viêm da tróc vảy Da khô Đổi màu da
Các rối loạn về xương, hệ thống cơ xương và mô liên kết		Yếu cơ	
Các rối loạn ở thận và tiết niệu		Đạm niệu Nhiễm trùng tiết niệu	Đạm niệu
Các rối loạn toàn thân và vị trí tiêm thuốc	Suy nhược Mệt mỏi	Đau Chứng ngủ lịm	Sốt Suy nhược Đau

Thông tin thêm về những phản ứng có hại nghiêm trọng và có chọn lọc của thuốc
 Những phản ứng ngoại ý dưới đây, được đánh giá độc tính theo NCI-CTC, đã được ghi nhận ở những bệnh nhân được điều trị với Avastin:

Thủng đường tiêu hóa (xem phần 2.4.1 Cảnh báo và Thận trọng chung)

Nhiều trường hợp thủng đường tiêu hóa nghiêm trọng đã xảy ra do Avastin. Những trường hợp thủng đường tiêu hóa đã được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng với tỷ lệ dưới 1% trên những bệnh nhân bị ung thư vú di căn hoặc ung thư phổi không phải tế bào nhỏ, không vảy; và lên đến 2% trên những bệnh nhân bị ung thư đại trực tràng di căn. Có khoảng 1/3 các trường hợp thủng đường tiêu hóa nặng đã bị tử vong, chiếm từ 0,2% đến 1% tổng số bệnh nhân được điều trị với Avastin.

Những biến cố này có biểu hiện khác nhau về thể loại và mức độ nặng, biến thiên từ mức chỉ thấy hơi tụt do trên phim X-quang bụng không cản quang, tự hồi phục không cần điều trị; cho đến thủng ruột với áp-xe ổ bụng và tử vong. Trong một vài trường hợp, đã có sẵn tình trạng viêm bên trong ổ bụng, hoặc là từ bệnh loét dạ dày, hoặc từ khối u, viêm túi thừa hoặc viêm đại tràng do hóa trị. Mối liên hệ nhân quả giữa tiến trình viêm bên trong ổ bụng và thủng đường tiêu hóa do Avastin vẫn chưa được công bố.

Đường rò (xem phần 2.4.1 Cảnh báo và Thận trọng chung)

Sử dụng Avastin đã gây ra những trường hợp bị đường rò nghiêm trọng, kể cả tử vong. Những đường rò ở đường tiêu hóa đã được báo cáo với tỷ lệ hay gặp ở những bệnh nhân bị ung thư đại trực tràng di căn và ít gặp hơn ở những chỉ định khác. Ngoài ra, những đường rò có liên quan đến những cơ quan khác trong cơ thể ngoài hệ tiêu hóa (ví dụ rò khí-thực quản, rò phế quản-màng phổi, rò tiết niệu-sinh dục, rò đường mật) đã được báo cáo với tỷ lệ ít gặp ở những bệnh nhân dùng Avastin trong những nghiên cứu lâm sàng và trong những báo cáo sau khi thuốc ra thị trường.

Các biến cố này đã được báo cáo tại những thời điểm khác nhau trong suốt quá trình điều trị, từ 1 tuần cho đến hơn một năm kể từ lúc bắt đầu dùng Avastin, mà phần lớn là xảy ra trong vòng 6 tháng đầu của điều trị.

Xuất huyết

Trong những thử nghiệm lâm sàng ở mọi chỉ định, tỷ lệ toàn bộ những biến cố chảy máu độ 3-5 theo NCI-CTC là từ 0,4% đến 5% trên những bệnh nhân được điều trị với Avastin, so với tỷ lệ từ 0 đến 2,9% trên những bệnh nhân trong nhóm chứng chỉ dùng hóa trị liệu. Các biến cố xuất huyết ghi nhận được trong các nghiên cứu lâm sàng về Avastin phần lớn là xuất huyết do khối u (xem dưới đây) và xuất huyết niêm mạc nhẹ (ví dụ chảy máu cam).

Xuất huyết do khối u:

Xuất huyết phổi/ Ho ra máu nặng hoặc ồ ạt đã được ghi nhận chủ yếu trong những nghiên cứu ở những bệnh nhân bị ung thư phổi không phải tế bào nhỏ (NSCLC). Những yếu tố nguy cơ bao gồm: có tế bào vảy trên mô học, được điều trị với thuốc chữa thấp khớp/kháng viêm, được điều trị với thuốc kháng đông, được xạ trị trước đó, được dùng Avastin, có tiền sử bị xơ vữa động mạch, khối u nằm ở trung tâm và khối u bị tiêu rỗng trước hoặc trong khi điều trị. Chỉ có hai biến cố cho thấy có mối tương quan có ý nghĩa về mặt thống kê đến sự chảy máu là: liệu pháp Avastin và tế bào vảy trên mô học. Những bệnh nhân bị ung thư phổi không phải tế bào nhỏ mà đã được biết là có tế bào vảy trên mô học hoặc có nhiều loại tế bào khác nhau nhưng tế bào vảy chiếm ưu thế trên mô học đã bị loại ra; trong khi những bệnh nhân với mô học của khối u chưa được biết vẫn được giữ lại trong những nghiên cứu về sau.

Ngoại trừ những trường hợp có tế bào vảy chiếm ưu thế trên mô học, ở những bệnh nhân bị ung thư phổi không phải tế bào nhỏ, các biến cố ở mọi mức độ đã được quan sát thấy với tỷ lệ lên đến 9% khi được điều trị với Avastin phối hợp hóa trị liệu, trong khi tỷ lệ này là 5% ở những bệnh nhân chỉ dùng hóa trị liệu đơn thuần. Những biến cố độ 3-5 đã được ghi nhận ở 2,3% số bệnh nhân được điều trị với Avastin phối hợp hóa trị, so với <1% số bệnh nhân chỉ dùng hóa trị liệu đơn thuần. Xuất huyết phổi/ Ho ra máu mức độ nặng hoặc ồ ạt có thể xảy ra đột ngột và có đến 2/3 những trường hợp xuất huyết phổi nặng đã bị tử vong (xem phần 2.4.1 Cảnh báo và Thận trọng chung). Xuất huyết đường tiêu hóa, kể cả chảy máu trực tràng và tiêu phân đen đã được báo cáo ở những bệnh nhân ung thư đại trực tràng, và đã được đánh giá là xuất huyết liên quan đến khối u.

Xuất huyết do khối u cũng đã xảy ra trên những loại khối u khác và trên khối u ở những vị trí khác, dù rất hiếm gặp, trong đó có một trường hợp chảy máu hệ thần kinh trung ương trên bệnh nhân u gan có di căn đến hệ thần kinh trung ương nhưng không phát hiện ra và moat trường hợp bệnh nhân khác bị chảy máu liên tục từ một khối bướu cơ đùi bị hoại tử.

Qua tất cả các thử nghiệm lâm sàng, có 20% - 40% bệnh nhân được điều trị với Avastin bị **chảy máu niêm mạc**. Thường gặp nhất là chảy máu cam độ I theo NCI-CTC, kéo dài dưới 5 phút, tự khỏi không cần can thiệp y tế và không đòi hỏi phải thay đổi phác đồ điều trị Avastin. Những dữ liệu an toàn toàn lâm sàng gợi ý rằng tỷ lệ bị chảy máu niêm mạc nhẹ (như chảy máu cam) có thể tùy thuộc vào liều dùng. Cũng có những biến cố xuất huyết niêm mạc nhẹ ở những vị trí khác, tuy ít gặp hơn, như chảy máu nướu răng và chảy máu âm đạo.

Tăng huyết áp (xem phần 2.4.1 Cảnh báo và Thận trọng chung)

Tỷ lệ tăng huyết áp (với mọi mức độ) lên đến 34% ở những bệnh nhân được điều trị với Avastin, trong khi tỷ lệ này là 14% ở những bệnh nhân thuộc nhóm chứng. Trong những thử nghiệm lâm sàng cho tất cả các chỉ định, tỷ lệ toàn bộ các trường hợp tăng huyết áp độ 3-4 theo NCI-CTC ở những bệnh nhân dùng Avastin biến thiên từ 3,0% đến 17,9%. Tăng huyết áp độ 4 (cơn kịch phát tăng huyết áp) xảy ra ở 1,0% bệnh nhân dùng Avastin, trong khi chỉ xảy ra ở 0,2% bệnh nhân được dùng đơn trị cùng một chế độ hóa trị liệu.

Tăng huyết áp nói chung có thể được kiểm soát thỏa đáng bằng các thuốc chống tăng huyết áp dùng đường uống như thuốc ức chế men chuyển angiotensin, thuốc lợi tiểu và thuốc chẹn kênh can-xi. Bệnh nhân hiếm khi phải ngừng điều trị Avastin hoặc phải nhập viện vì tăng huyết áp.

Rất hiếm trường hợp bệnh lý não do tăng huyết áp được báo cáo, vài trường hợp trong số này đã bị tử vong (xem thêm phần 2.4.1 Cảnh báo và Thận trọng chung). Nguy cơ tăng huyết áp khi sử dụng Avastin không tương quan với các đặc điểm ban đầu của bệnh nhân, bệnh đi kèm hoặc thuốc điều trị phối hợp.

Thuyên tắc huyết khối

- Thuyên tắc huyết khối động mạch

Trên những bệnh nhân được điều trị với Avastin ở tất cả các chỉ định, đã ghi nhận tăng tỷ lệ biến cố thuyên tắc huyết khối động mạch, bao gồm tai biến mạch máu não, nhồi máu cơ tim, cơn thoáng thiếu máu não, và các biến cố thuyên tắc huyết khối động mạch khác.

Trong các thử nghiệm lâm sàng, tỷ lệ toàn bộ đã lên đến 3,8% trong nhóm dùng Avastin so với 1,7% trong nhóm chứng dùng hóa trị liệu. Đã có 0,8% bệnh nhân dùng Avastin phối hợp hóa trị liệu bị tử vong và tỷ lệ này ở những bệnh nhân chỉ dùng hóa trị đơn thuần là 0,5%. Tai biến mạch máu não (kể cả cơn thoáng thiếu máu não) đã xảy ra tới 2,3% số bệnh nhân được điều trị Avastin so với 0,5% số bệnh nhân trong nhóm chứng. Nhồi máu cơ tim đã xảy ra ở 1,4% số bệnh nhân được điều trị Avastin so với 0,7% số bệnh nhân trong nhóm chứng.

Trong thử nghiệm lâm sàng AVF2192g, những bệnh nhân bị ung thư đại trực tràng di căn mà không được điều trị với irinotecan đã được đưa vào nghiên cứu. Trong thử nghiệm này, những biến cố thuyên tắc huyết khối động mạch đã được quan sát thấy ở 11% (11/100) số bệnh nhân được điều trị Avastin, so với 5,8% (6/104) số bệnh