



Rx

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Tờ hướng dẫn sử dụng thuốc

BENZOM 3.5

(Bột pha tiêm Bortezomib 3,5mg/lọ)

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Để xa tầm tay trẻ em.

THUỐC ĐỘC

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC:

Mỗi lọ chứa:

Thành phần dược chất: Bortezomib 3,5mg

Thành phần tá dược: Mannitol, Tertiary butyl alcohol.

DẠNG BẢO CHẾ: Bột pha tiêm.

Mô tả: Bột hoặc bánh màu trắng đến gần như trắng được chứa trong lọ thủy tinh trong suốt.

CHỈ ĐỊNH:

Bortezomib đơn trị liệu hoặc kết hợp với doxorubicin liposome pegylated hóa hoặc dexamethasone được chỉ định để điều trị cho bệnh nhân người lớn mắc bệnh đa u tủy tiến triển đã được điều trị ít nhất 1 lần trước đó và đã trải qua hoặc không thích hợp để ghép tế bào gốc tạo máu.

Bortezomib kết hợp với melphalan và prednisone được chỉ định để điều trị cho bệnh nhân người lớn mắc bệnh đa u tủy chưa được điều trị trước đó, những người không đủ điều kiện hóa trị liệu liều cao với ghép tế bào gốc tạo máu.

Bortezomib kết hợp với dexamethasone, hoặc với dexamethasone và thalidomide, được chỉ định để điều trị tấn công cho bệnh nhân trưởng thành mắc bệnh đa u tủy chưa được điều trị trước đó đủ, những người đủ điều kiện hóa trị liệu liều cao với ghép tế bào gốc tạo máu.

Bortezomib kết hợp với rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin và prednisone được chỉ định để điều trị cho bệnh nhân người lớn bị u lympho tế bào vỏ chưa được điều trị trước đó mà không thích hợp để ghép tế bào gốc tạo máu.

LIỀU DÙNG & CÁCH DÙNG:

Điều trị bortezomib phải được bắt đầu dưới sự giám sát của bác sĩ có kinh nghiệm trong điều trị bệnh nhân ung thư, tuy nhiên thuốc này có thể được quản lý bởi chuyên gia y tế có kinh nghiệm sử dụng các chất hóa trị liệu. Bortezomib phải được hoàn nguyên bởi cán bộ y tế. (xem phần *Hướng dẫn hoàn nguyên thuốc*).

Đa u tủy tiến triển (bệnh nhân đã được điều trị ít nhất một lần trước đó)

Đơn trị liệu

Bortezomib bột pha dung dịch tiêm được dùng qua đường tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm dưới da với liều khuyến cáo là 1,3 mg/m² diện tích bề mặt cơ thể, hai lần mỗi tuần trong hai tuần vào các ngày 1, 4, 8 và 11 của một chu kỳ điều trị 21 ngày. Giai đoạn 3 tuần này được coi là một chu kỳ điều trị. Khuyến cáo bệnh nhân nên dùng 2 chu kỳ điều trị bortezomib sau khi xác nhận đáp ứng hoàn toàn. Khuyến cáo bệnh nhân đang có đáp ứng nhưng không đạt được đáp ứng hoàn toàn sẽ điều trị bằng bortezomib trong tổng cộng 8 chu kỳ. Cần nghỉ ít nhất 72 giờ giữa các liều liên tiếp của bortezomib.

Điều chỉnh liều trong quá trình điều trị và tái khởi trị đối với đơn trị liệu

Điều trị bortezomib phải được tạm ngừng ngay khi có bất kỳ độc tính không thuộc huyết học nào ở Độ 3 hoặc bất kỳ độc tính huyết học nào ở Độ 4, ngoại trừ bệnh lý thần kinh như đã bàn luận dưới đây (cũng xem thêm *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*). Khi các triệu chứng độc tính đã được giải quyết, điều trị bortezomib có thể được bắt đầu lại với liều giảm 25% (1,3 mg/m² giảm xuống còn 1,0 mg/m²; liều 1,0 mg/m² giảm xuống 0,7 mg/m²). Nếu độc tính không được giải quyết hoặc nếu độc tính tái phát ở liều thấp nhất thì phải cân nhắc ngừng sử dụng bortezomib trừ khi lợi ích của điều trị rõ ràng lớn hơn nguy cơ.

Đau thần kinh và/hoặc bệnh lý thần kinh ngoại biên

Bệnh nhân bị đau thần kinh và/hoặc bệnh lý thần kinh ngoại biên liên quan đến bortezomib được quản lý như trình bày trong Bảng 1. Bệnh nhân bị bệnh lý thần kinh nặng trước đó có thể được điều trị bằng bortezomib chỉ sau khi đánh giá cẩn thận nguy cơ/lợi ích.

Bảng 1: Khuyến cáo điều chỉnh liều* đối với bệnh lý thần kinh liên quan đến bortezomib

Mức độ các dấu hiệu và triệu chứng đau thần kinh ngoại biên*	Điều chỉnh liều và phác đồ
Mức độ 1 (không có triệu chứng; mất phản xạ sâu hoặc dị cảm) mà không đau hoặc không mất chức năng	Đổi sang chế độ liều 1,3 mg/m ² mỗi tuần
Mức độ 1 kèm đau hoặc Mức độ 2 (triệu chứng vừa phải; cản trở chức năng nhưng không cản trở các hoạt động sống hàng ngày **)	Giảm liều bortezomib dạng tiêm xuống còn 1 mg/m ²
Mức độ 2 kèm đau hoặc Mức độ 3 (triệu chứng nặng; cản trở các hoạt động sống hàng ngày ***)	Ngưng liều bortezomib dạng tiêm cho đến khi độc tính được giải quyết. Khi độc tính đã được giải quyết khởi đầu lại với liều bortezomib dạng tiêm được giảm xuống 0,7 mg/m ² mỗi tuần 1 lần.
Mức độ 4 (các hậu quả đe dọa tính mạng; chỉ định can thiệp khẩn cấp)	Ngưng bortezomib dạng tiêm
* Phân loại dựa trên Tiêu chuẩn độc tính thường gặp NCI CTCAE v4	
** Hoạt động chức năng: nấu ăn, mua sắm đồ tạp hóa hoặc quần áo, sử dụng điện thoại, quản lý tiền bạc...	

***** Hoạt động sống hàng ngày: tắm rửa, mặc quần áo, tự ăn uống, sử dụng nhà vệ sinh, uống thuốc và không nằm liệt giường.**

Điều trị kết hợp với doxorubicin liposome pegylate hóa

Benzom 3,5 mg bột pha dung dịch tiêm được dùng qua đường tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm dưới da với liều khuyến cáo là 1,3 mg/m² diện tích bề mặt cơ thể hai lần mỗi tuần trong hai tuần vào các ngày 1, 4, 8 và 11 của một chu kỳ điều trị 21 ngày. Giai đoạn 3 tuần này được coi là một chu kỳ điều trị. Cần ít nhất 72 giờ giữa các liều liên tiếp của bortezomib.

Doxorubicin liposome pegylate hóa được dùng vào ngày 4 của chu kỳ điều trị bortezomib với liều 30 mg/m² truyền tĩnh mạch trong 1 giờ sau khi tiêm bortezomib.

Liệu pháp kết hợp này có thể được điều trị cho đến 8 chu kỳ miễn là bệnh nhân không tiến triển bệnh và dung nạp điều trị. Bệnh nhân đạt được đáp ứng hoàn toàn có thể tiếp tục điều trị trong ít nhất là 2 chu kỳ sau khi có bằng chứng đầu tiên của đáp ứng hoàn toàn, ngay cả khi liệu trình này cần được điều trị dài hơn 8 chu kỳ. Bệnh nhân có nồng độ paraprotein tiếp tục giảm sau 8 chu kỳ cũng có thể tiếp tục miễn là dung nạp với điều trị và tiếp tục có đáp ứng.

Để biết thêm thông tin liên quan đến doxorubicin liposome pegylate hóa, xem tóm tắt đặc tính sản phẩm của thuốc này.

Kết hợp với dexamethasone

Bortezomib 3,5 mg bột pha dung dịch tiêm được dùng qua đường tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm dưới da với liều khuyến cáo là 1,3 mg/m² diện tích bề mặt cơ thể hai lần mỗi tuần trong hai tuần vào các ngày 1, 4, 8 và 11 của chu kỳ điều trị 21 ngày. Giai đoạn 3 tuần này được coi là một chu kỳ điều trị. Cần ít nhất 72 giờ giữa các liều liên tiếp của bortezomib.

Dexamethasone được dùng đường uống với liều 20 mg vào các ngày 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, và 12 của chu kỳ điều trị bortezomib.

Bệnh nhân đạt đáp ứng hoặc bệnh ổn định sau 4 chu kỳ điều trị kết hợp này có thể tiếp tục dùng phác đồ này cho tối đa thêm 4 chu kỳ nữa.

Để biết thêm thông tin liên quan đến dexamethasone, xem tóm tắt đặc tính sản phẩm của thuốc này.

Điều chỉnh liều cho trị liệu kết hợp trên bệnh nhân đa u tủy tiến triển

Để điều chỉnh liều bortezomib cho trị liệu kết hợp, thực hiện theo hướng dẫn điều chỉnh liều được mô tả trong mục đơn trị liệu ở trên.

Bệnh nhân đa u tủy chưa được điều trị trước đây mà không đủ điều kiện để ghép tế bào gốc tạo máu

Liệu pháp phối hợp với melphalan và prednisone

Bortezomib 3,5 mg bột pha dung dịch tiêm được dùng qua đường tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm dưới da phối hợp với melphalan dùng đường uống và prednisone dùng đường uống như trong Bảng 2. Giai đoạn 6 tuần được coi là một chu kỳ điều trị. Trong các chu kỳ 1- 4, bortezomib được dùng hai lần mỗi tuần vào các ngày 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 và 32. Trong các chu kỳ 5 - 9, bortezomib được dùng mỗi tuần một lần vào các ngày 1, 8, 22 và 29. Cần ít nhất 72 giờ giữa các liều liên tiếp của bortezomib. Cần uống cả melphalan và prednisone vào các ngày 1, 2, 3 và 4 của tuần đầu tiên trong mỗi chu kỳ điều trị của bortezomib.

Chẩn (09) chu kỳ điều trị của liệu pháp phối hợp này được sử dụng.
- xem bảng 2.

Bảng 2: Liều lượng khuyến cáo của bortezomib khi kết hợp với melphalan và prednisone

Bortezomib dạng tiêm 2 lần/tuần (Chu kỳ 1-4)												
Tuần	1				2		3	4		5		6
Bortezomib dạng tiêm (1,3 mg/m ²)	Ngày 1	--	--	Ngày 4	Ngày 8	Ngày 11	Thời gian nghỉ	Ngày 22	Ngày 25	Ngày 29	Ngày 32	Thời gian nghỉ
Melphalan (9 mg/m ²) Prednisone (60 mg/m ²)	Ngày 1	Ngày 2	Ngày 3	Ngày 4	--	--	Thời gian nghỉ	--	--	--	--	Thời gian nghỉ
Bortezomib dạng tiêm 1 lần/tuần (Chu kỳ 5-9 khi dùng kết hợp với Melphalan và Prednisone)												
Tuần	1				2		3	4		5		6
Bortezomib dạng tiêm (1.3 mg/m ²)	Ngày 1	--	--		Ngày 8		Thời gian nghỉ	Ngày 22		Ngày 29		Thời gian nghỉ
Melphalan (9 mg/m ²) Prednisone (60 mg/m ²)	Ngày 1	Ngày 2	Ngày 3	Ngày 4	--	--	Thời gian nghỉ	--	--	--	--	Thời gian nghỉ

Điều chỉnh liều trong thời gian điều trị và tái khởi trị khi phối hợp với melphalan và prednisone
Trước khi bắt đầu một chu kỳ điều trị mới:

- Số lượng tiểu cầu cần $\geq 70 \times 10^9/L$ và số lượng bạch cầu trung tính tuyệt đối (ANC) phải $\geq 1,0 \times 10^9/L$.
- Các độc tính không thuộc huyết học cần được điều trị về Độ 1 hoặc như thời điểm trước khi điều trị - xem Bảng 3.

Bảng 3: Điều chỉnh liều trong các chu kỳ tiếp theo của liệu pháp Bortezomib kết hợp với melphalan và prednisone

Độc tính	Điều chỉnh liều hoặc ngừng thuốc
Độc tính huyết học trong một chu kỳ: • Nếu giảm bạch cầu hoặc giảm tiểu cầu Độ 4 kéo dài, hoặc giảm tiểu cầu có xuất huyết đã được quan sát thấy ở chu kỳ trước	Cần nhắc giảm liều melphalan xuống 25% trong chu kỳ tiếp theo
• Nếu số lượng tiểu cầu $\leq 30 \times 10^9/L$ hoặc ANC $\leq 0.75 \times 10^9/L$ vào ngày tiêm bortezomib (trừ ngày 1)	Cần tạm ngừng điều trị bortezomib
• Nếu một số liều bortezomib trong một chu kỳ bị tạm dừng (≥ 3 liều trong khi	Cần giảm 1 mức liều bortezomib dạng tiêm (từ 1.3 mg/m ² xuống 1 mg/m ² , hoặc từ 1 mg/m ² xuống 0.7 mg/m ²)

dùng 2 lần mỗi tuần hoặc ≥ 2 liều trong khi dùng 1 lần mỗi tuần	
Độc tính không phải huyết học độ ≥ 3	Cần tạm ngừng điều trị bortezomib dạng tiêm cho đến khi các triệu chứng của độc tính đã được điều trị về độ 1 hoặc mức ban đầu trước khi điều trị. Khi đó, có thể tái điều trị lại bortezomib ở liều giảm đi 1 mức (từ 1,3 mg/m ² xuống 1 mg/m ² , hoặc từ 1 mg/m ² xuống 0,7 mg/m ²). Các trường hợp đau do bệnh lý thần kinh và/ hoặc đau thần kinh ngoại biên liên quan đến tiêm bortezomib, giữ nguyên hoặc điều chỉnh liều bortezomib như chỉ dẫn trong <i>Bảng 1</i> .

Để biết thêm thông tin về melphalan và prednisone, xem Tóm tắt các đặc tính sản phẩm tương ứng.

Liều dùng cho bệnh nhân đa u tủy chưa được điều trị trước đó, đủ điều kiện để ghép tế bào gốc tạo máu (điều trị tấn công)

Phối hợp với dexamethasone

Benzom 3.5 bột pha dung dịch tiêm được dùng qua đường tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm dưới da với liều khuyến cáo là 1,3 mg/m² diện tích bề mặt cơ thể hai lần mỗi tuần trong hai tuần vào các ngày 1, 4, 8 và 11 của chu kỳ điều trị 21 ngày. Giai đoạn 3 tuần được coi là một chu kỳ điều trị. Nên nghỉ ít nhất 72 giờ giữa 2 liều điều trị liên tiếp.

Dexamethasone được dùng đường uống với liều 40 mg vào các ngày 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 và 11 của chu kỳ điều trị bortezomib.

Sử dụng bốn chu kỳ điều trị với liệu pháp phối hợp này.

Phối hợp với dexamethasone và thalidomide

Bortezomib 3,5 mg bột pha dung dịch tiêm được dùng qua đường tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm dưới da với liều khuyến cáo là 1,3 mg/m² diện tích bề mặt cơ thể hai lần mỗi tuần trong hai tuần vào các ngày 1, 4, 8 và 11 của chu kỳ điều trị 28 ngày. Giai đoạn 4 tuần này được coi là một chu kỳ điều trị. Cần ít nhất 72 giờ giữa các liều liên tiếp của bortezomib.

Dexamethasone được dùng đường uống với liều 40 mg vào ngày 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 và 11 của chu kỳ điều trị bortezomib.

Thalidomide được dùng đường uống với liều 50 mg mỗi ngày vào các ngày 1-14 và nếu dung nạp được, tăng liều đến 100 mg vào các ngày 15-28, và sau đó có thể tăng đến 200 mg mỗi ngày từ chu kỳ 2 (xem bảng 4).

Sử dụng bốn chu kỳ điều trị của phối hợp này. Khuyến cáo những bệnh nhân đạt ít nhất đáp ứng một phần, cần điều trị thêm 2 chu kỳ.- xem bảng 4.

Bảng 4: Liều lượng điều trị phối hợp Bortezomib cho bệnh nhân đa u tủy chưa được điều trị trước đó đủ điều kiện ghép tế bào gốc tạo máu

Bortezomib + Dexamethason	Chu kỳ 1 đến 4			
	Tuần	1	2	3
	Bortezomib (1.3 mg/m ²)	Ngày 1, 4	Ngày 8, 11	Thời gian nghỉ
	dexamethason 40 mg	Ngày 1, 2, 3, 4	Ngày 8, 9, 10, 11	-

Bortezomib + Dexamethasone + Thalidomide	Chu kỳ 1				
	Tuần	1	2	3	4
	Bortezomib (1.3 mg/m ²)	Ngày 1, 4	Ngày 8, 11	Thời gian nghỉ	Thời gian nghỉ
	Thalidomide 50 mg	Hàng ngày	Hàng ngày	-	-
	Thalidomide 100 mg ^a	-	-	Hàng ngày	Hàng ngày
	Dexamethasone 40 mg	Ngày 1, 2, 3, 4	Ngày 8, 9, 10, 11	-	-
	Chu kỳ 2 đến 4 ^b				
	Bortezomib (1.3 mg/m ²)	Ngày 1, 4	Ngày 8, 11	Thời gian nghỉ	Thời gian nghỉ
	Thalidomide 200 mg	Hàng ngày	Hàng ngày	Hàng ngày	Hàng ngày
	Dexamethasone 40 mg	Ngày 1, 2, 3, 4	Ngày 8, 9, 10, 11	-	-

^a liều Thalidomide chỉ tăng lên 100 mg từ tuần thứ 3 của Chu kỳ 1 nếu dung nạp được liều 50 mg và tăng lên 200 mg từ chu kỳ 2 trở đi nếu dung nạp được liều 100 mg.

^b Có thể dùng tối đa 6 chu kỳ cho những bệnh nhân đạt ít nhất một phản đáp ứng sau 4 chu kỳ.

Điều chỉnh liều lượng cho bệnh nhân đủ điều kiện cấy ghép

Đối với việc điều chỉnh liều Bortezomib, nên tuân theo các hướng dẫn điều chỉnh liều được mô tả cho đơn trị liệu.

Ngoài ra, khi Bortezomib được sử dụng kết hợp với các sản phẩm thuốc hóa trị liệu khác, nên xem xét giảm liều thích hợp cho những sản phẩm này trong trường hợp xảy ra độc tính theo các khuyến nghị trong Tóm tắt Đặc tính Sản phẩm

Liều dùng cho bệnh nhân u lympho tế bào vô chưa được điều trị trước đó

Điều trị phối hợp với rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin và prednisone (VcR-CAP)

Bortezomib 3,5 mg bột pha dung dịch tiêm được dùng qua đường tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm dưới da với liều khuyến cáo là 1,3 mg/m² diện tích bề mặt cơ thể hai lần mỗi tuần trong hai tuần vào các ngày 1, 4, 8 và 11, tiếp theo là khoảng thời gian nghỉ 10 ngày vào các ngày 12-21. Giai đoạn 3 tuần này được coi là một chu kỳ điều trị. Sáu chu kỳ bortezomib được khuyến cáo, mặc dù đối với những bệnh nhân có đáp ứng đầu tiên được ghi nhận ở chu kỳ 6, có thể điều trị thêm hai chu kỳ bortezomib nữa. Cần ít nhất 72 giờ giữa các liều liên tiếp của bortezomib.

Các thuốc sau được dùng theo đường truyền tĩnh mạch vào ngày 1 của mỗi chu kỳ điều trị 3 tuần của bortezomib: rituximab liều 375 mg/m², cyclophosphamide liều 750 mg/m² và doxorubicin liều 50 mg/m². Prednisone được dùng đường uống ở liều 100 mg/m² vào các ngày 1, 2, 3, 4 và 5 của mỗi chu kỳ điều trị bortezomib.

Điều chỉnh liều trong quá trình điều trị cho bệnh nhân bị u lympho tế bào vô chưa được điều trị trước đó

Trước khi bắt đầu một chu kỳ điều trị mới:

- Số lượng tiểu cầu cần ≥ 100.000 tế bào/ μL và số lượng bạch cầu trung tính tuyệt đối (ANC) cần ≥ 1.500 tế bào/ μL .
- Số lượng tiểu cầu cần ≥ 75.000 tế bào/ μL ở những bệnh nhân bị thâm nhiễm tủy xương hoặc tích tụ tiểu cầu tại lách (splenic sequestration)
- Hemoglobin ≥ 8 g/dL
- Các độc tính không phải huyết học cần được điều trị về Độ 1 hoặc mức độ ban đầu trước khi điều trị. Phải tạm ngừng điều trị bortezomib khi xuất hiện bất kỳ độc tính không phải huyết học Độ ≥ 3 liên quan đến bortezomib (ngoại trừ bệnh lý thần kinh) hoặc độc tính huyết học Độ ≥ 3 (xem thêm *Cảnh báo và thận trọng*). Để điều chỉnh liều, xem *Bảng 5*

Các yếu tố kích thích bạch cầu hạt có thể được sử dụng đối với độc tính huyết học theo thực hành chuẩn tại cơ sở điều trị/địa phương. Sử dụng dự phòng các yếu tố kích thích bạch cầu hạt cần được xem xét trong trường hợp lặp lại việc trì hoãn điều trị trong chu kỳ sử dụng. Nên xem xét truyền tiểu cầu để điều trị giảm tiểu cầu khi thích hợp về mặt lâm sàng.

Bảng 5: Điều chỉnh liều trong quá trình điều trị cho bệnh nhân mắc u lympho tế bào vỏ chưa được điều trị trước đó

Độc tính	Điều chỉnh liều hoặc trì hoãn
Độc tính huyết học	
• Giảm bạch cầu trung tính độ ≥ 3 kèm theo sốt, giảm bạch cầu trung tính độ 4 kéo dài hơn 7 ngày, số lượng tiểu cầu < 10.000 tế bào/μL.	Nên tạm ngừng điều trị bằng bortezomib trong tối đa 2 tuần cho đến khi bệnh nhân có ANC ≥ 750 tế bào/μL và số lượng tiểu cầu ≥ 25.000 tế bào/μL. • Nếu, sau khi tạm ngừng dùng bortezomib, độc tính không biến mất, như định nghĩa ở trên, thì phải ngừng dùng bortezomib. • Nếu độc tính có thể giải quyết được tức là bệnh nhân có ANC ≥ 750 tế bào/μL và số lượng tiểu cầu ≥ 25.000 tế bào/μL, Bortezomib có thể được bắt đầu lại ở liều thấp hơn 1 mức với liều trước khi dừng (từ 1,3 mg/m² xuống 1 mg/m², hoặc từ 1 mg/m² đến 0,7 mg/m²).
• Nếu số lượng tiểu cầu < 25.000 tế bào/μL hoặc ANC < 750 tế bào/μL vào ngày dùng thuốc bortezomib (trừ Ngày 1 của mỗi chu kỳ)	Nên tạm ngừng điều trị bằng bortezomib
• Độc tính không phải là huyết học độ ≥ 3 được coi là có liên quan đến bortezomib	Nên ngừng điều trị bằng bortezomib cho đến khi các triệu chứng ngộ độc đã chuyển sang Độ 2 hoặc tốt hơn. Sau đó, Bortezomib có thể được bắt đầu lại ở liều thấp hơn 1 mức với liều trước khi dừng (từ 1,3 mg/m² đến 1 mg/m², hoặc từ 1 mg/m² đến 0,7 mg/m²). Đối với đau thần kinh liên quan đến bortezomib và/hoặc bệnh lý thần kinh ngoại biên, giữ và/hoặc điều chỉnh liều bortezomib như được nêu trong Bảng 1.

Ngoài ra, khi sử dụng bortezomib phối hợp với các thuốc hóa trị liệu khác, cần xem xét giảm liều thích hợp cho các thuốc này trong trường hợp có độc tính, theo khuyến cáo trong Tóm tắt đặc tính sản phẩm tương ứng.

Đối tượng đặc biệt

Người cao tuổi

Không có bằng chứng cho thấy cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân trên 65 tuổi bị đa u tủy hoặc bị u lympho tế bào vỏ.

Không có nghiên cứu về việc sử dụng bortezomib ở bệnh nhân cao tuổi đa u tủy chưa được điều trị trước đó mà có đủ điều kiện để được hóa trị liệu liều cao với ghép tế bào gốc tạo máu. Do đó không có khuyến cáo liều trong quần thể này.

Trong một nghiên cứu trên bệnh nhân u lympho tế bào vỏ chưa được điều trị trước đó, 42,9% bệnh nhân dùng bortezomib ở trong khoảng 65-74 tuổi và 10,4% bệnh nhân dùng bortezomib ≥ 75 tuổi. Ở bệnh nhân có độ tuổi ≥ 75 , cả hai phác đồ điều trị, VcR-CAP và R-CHOP, đều ít dung nạp (xem *Tác dụng không mong muốn*).

Suy gan

Bệnh nhân suy gan nhẹ không cần điều chỉnh liều và nên điều trị theo liều khuyến cáo. Bệnh nhân suy gan trung bình hoặc nặng nên bắt đầu dùng bortezomib với liều giảm còn 0,7 mg/m² mỗi lần tiêm trong chu kỳ điều trị đầu tiên, và tăng liều sau đó lên đến 1,0 mg/m² hoặc có thể xem xét tiếp tục giảm liều tới 0,5 mg/m² dựa trên khả năng dung nạp của bệnh nhân (xem *Bảng 6* và *Cảnh báo và thận trọng* và *Được động học*).

Xem bảng 6. Điều chỉnh liều khuyến cáo khởi đầu với bortezomib dạng tiêm ở bệnh nhân suy gan

	Mức Bilirubin	Mức SGOT (AST)	Điều chỉnh liều khởi đầu
Nhẹ	$\leq 1 \times \text{ULN}$	$> \text{ULN}$	Không cần điều chỉnh liều
	$> 1 \times -1,5 \times \text{ULN}$	Bất kỳ	Không cần điều chỉnh liều
Vừa	$> 1,5 \times -3 \times \text{ULN}$	Bất kỳ	Giảm liều bortezomib dạng tiêm xuống còn 0,7 mg/m ² ở chu kỳ đầu tiên. Xem xét tăng liều lên 1 mg/m ² hoặc tiếp tục giảm liều xuống 0,5 mg/m ² trong các chu kỳ tiếp theo dựa trên khả năng dung nạp thuốc của bệnh nhân
Nặng	$> 3 \times \text{ULN}$	Bất kỳ	

Từ viết tắt: SGOT = serum glutamic oxaloacetic transaminase;

AST = aspartate aminotransferase; ULN = trên mức giới hạn bình thường.

Suy thận

Được động học của bortezomib không bị ảnh hưởng ở bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình (độ thanh thải creatinine [Creatinine Clearance - CrCl] $> 20 \text{ mL/phút/1,73 m}^2$); do đó, không cần thiết phải điều chỉnh liều cho những bệnh nhân này. Không rõ được động học của bortezomib có bị ảnh hưởng ở bệnh nhân suy thận nặng không được thăm phân máu hay không (CrCl $< 20 \text{ mL/phút/1,73 m}^2$). Do thăm phân

máu có thể làm giảm nồng độ bortezomib, nên dùng BORTEZOMIB sau khi thăm phân máu (xem *Dược động học*).

Trẻ em

An toàn và hiệu quả của bortezomib ở trẻ em dưới 18 tuổi chưa được thiết lập (xem *Dược lực học* và *Dược động học*). Dữ liệu hiện có được mô tả trong phần *Dược lực học* nhưng không có khuyến cáo nào về liều dùng.

CÁCH DÙNG

Bortezomib 3,5 mg bột để pha dung dịch tiêm có thể dùng theo đường tĩnh mạch hoặc dưới da. Bortezomib 1 mg bột để pha dung dịch tiêm chỉ để dùng theo đường tĩnh mạch.

Không dùng bortezomib theo các đường dùng khác. Dùng theo đường tiêm tùy sống đã dẫn đến tử vong.

Tiêm tĩnh mạch

Bortezomib 3,5 mg dung dịch sau khi hoàn nguyên được tiêm tĩnh mạch nhanh trong 3 - 5 giây thông qua catheter tĩnh mạch ngoại vi hoặc trung tâm, sau đó rửa bằng dung dịch tiêm natri chlorid 9 mg/mL (0,9%). Cần nghỉ ít nhất 72 giờ giữa các liều liên tiếp của bortezomib.

Tiêm dưới da

Bortezomib 3,5 mg dung dịch sau khi hoàn nguyên được tiêm dưới da đùi (phải hoặc trái) hoặc bụng (phải hoặc trái). Dung dịch nên được tiêm dưới da với góc nghiêng 45-90°. Nên thay đổi vị trí tiêm cho lần tiêm kế tiếp.

Nếu xuất hiện phản ứng tại chỗ tiêm dưới da bortezomib thì nên tiêm dưới da với dung dịch bortezomib pha loãng hơn (Bortezomib 3,5 mg được pha loãng thành 1 mg/mL thay vì 2,5 mg/mL) hoặc đổi sang tiêm tĩnh mạch.

Khi sử dụng bortezomib phối hợp với các thuốc khác, hãy tham khảo Tóm tắt Đặc tính sản phẩm của các thuốc này về hướng dẫn sử dụng.

Liều khởi đầu được khuyến cáo cho bortezomib dùng đường tiêm là 1,3 mg/m². Bortezomib có thể được tiêm vào tĩnh mạch ở nồng độ 1 mg/mL, hoặc tiêm dưới da ở nồng độ 2,5 mg/mL. Bortezomib được tiêm nhanh tĩnh mạch trong 3 đến 5 giây. Bortezomib dùng đường tiêm chỉ được sử dụng cho tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm dưới da. Bortezomib dùng đường tiêm không được sử dụng cho bất kỳ đường nào khác. Do mỗi đường dùng thuốc có nồng độ hoàn nguyên khác nhau, cần thận trọng khi tính liều dùng.

Thận trọng đặc biệt về hủy thuốc và hoàn nguyên thuốc

Thận trọng chung

Bortezomib là một tác nhân gây độc tế bào. Do đó, nên thận trọng trong quá trình xử lý và chuẩn bị bortezomib. Nên sử dụng găng tay và quần áo bảo hộ khác để tránh tiếp xúc với da.

Phải tuân thủ nghiêm ngặt kỹ thuật vô trùng trong suốt quá trình pha bortezomib vì thuốc này không chứa chất bảo quản.

Đã có những trường hợp tử vong do vô tình tiêm bortezomib vào khoang dưới nhện của tủy sống. Bortezomib 1 mg bột pha dung dịch tiêm chỉ dùng cho đường tĩnh mạch, trong khi Bortezomib 3,5 mg bột pha dung dịch tiêm dùng cho sử dụng tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm dưới da. Bortezomib không nên được tiêm vào khoang dưới nhện của tủy sống.

Hướng dẫn hoàn nguyên thuốc

Bortezomib phải được hoàn nguyên bởi cán bộ y tế.

Tiêm tĩnh mạch

Mỗi lọ Benzom 3.5 phải được hoàn nguyên một cách cẩn thận với 3,5 mL dung dịch natri chloride 9 mg/mL (0,9%) để tiêm, bằng cách sử dụng một ống tiêm có dung tích phù hợp, mà không mở nắp lọ thuốc. Bột trong lọ được hòa tan trong vòng chưa đến 2 phút.

Sau khi hoàn nguyên, mỗi mL dung dịch chứa 1 mg bortezomib. Dung dịch đã được hoàn nguyên trong suốt và không màu, có pH từ 4 đến 7.

Phải kiểm tra bằng mắt dung dịch đã hoàn nguyên về các tiểu phân và sự biến màu trước khi sử dụng. Nếu quan sát thấy sự biến màu hoặc tiểu phân, phải loại bỏ dung dịch đã hoàn nguyên.

Tiêm dưới da

Mỗi lọ Benzom 3.5 phải được hoàn nguyên một cách cẩn thận với 1,4 mL dung dịch natri chloride 9 mg/mL (0,9%) để tiêm, bằng cách sử dụng một bơm tiêm với dung tích phù hợp mà không mở nắp lọ thuốc. Bột trong lọ được hòa tan trong vòng chưa đến 2 phút.

Sau khi hoàn nguyên, mỗi mL dung dịch chứa 2,5 mg bortezomib. Dung dịch đã được hoàn nguyên trong suốt và không màu, có pH từ 4 đến 7. Phải kiểm tra bằng mắt dung dịch đã hoàn nguyên về các tiểu phân và sự biến màu trước khi sử dụng. Nếu quan sát thấy sự biến màu hoặc tiểu phân, phải loại bỏ dung dịch đã hoàn nguyên.

Hủy thuốc

Chỉ dùng Benzom 3.5 cho một lần tiêm.

Phải xử lý bất kỳ lượng thuốc nào chưa sử dụng hoặc vật liệu phế thải theo yêu cầu của địa phương.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Chống chỉ định với những bệnh nhân quá mẫn với bortezomib, boron hoặc mannitol

Quá mẫn cảm với hoạt chất, boron hoặc với bất kỳ tá dược nào của thuốc.

Bệnh phổi và màng ngoài tim thâm nhiễm lan tỏa cấp tính.

Chống chỉ định tiêm tủy sống. Đã có một số trường hợp tử vong xảy ra sau khi tiêm tủy sống với bortezomib.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Khi sử dụng bortezomib kết hợp với các thuốc khác, phải tham khảo Tóm tắt Đặc tính sản phẩm của các thuốc này trước khi bắt đầu điều trị bằng bortezomib. Khi sử dụng thalidomide, cần đặc biệt chú ý tới xét nghiệm có thai và cần sử dụng các biện pháp ngừa thai (xem *Sử dụng ở phụ nữ có thai và cho con bú*).

Tiêm vào khoang dưới nhện của tủy sống

Đã có các trường hợp tử vong do vô ý sử dụng bortezomib tiêm vào khoang dưới nhện của tủy sống. bortezomib 1 mg bột pha dung dịch tiêm chỉ dùng cho đường tĩnh mạch, trong khi bortezomib 3,5 mg bột pha dung dịch tiêm dùng cho tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm dưới da. Không tiêm bortezomib vào khoang dưới nhện của tủy sống.

Độc tính trên đường tiêu hóa

Độc tính trên đường tiêu hóa, bao gồm buồn nôn, tiêu chảy, nôn và táo bón rất phổ biến khi điều trị bằng bortezomib. Các trường hợp liệt ruột đã được báo cáo với tần suất ít gặp (xem *Tác dụng không mong muốn*). Do đó, những bệnh nhân bị táo bón cần được theo dõi chặt chẽ.

Độc tính huyết học

Điều trị bortezomib rất thường gặp các độc tính huyết học (giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu trung tính và thiếu máu). Trong những nghiên cứu trên bệnh nhân đa u tủy tái phát được điều trị bằng bortezomib và ở bệnh nhân có u lympho tế bào vỏ (MCL) chưa được điều trị trước đó khi được điều trị bằng phác đồ phối hợp bortezomib với rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin và prednisone (VcR-CAP), một trong những độc tính huyết học phổ biến nhất là giảm tiểu cầu thoáng qua. Tiểu cầu ở mức thấp nhất vào ngày thứ 11 của mỗi chu kỳ điều trị bortezomib và thường hồi phục đến ngưỡng ban đầu trước điều trị vào chu kỳ kế tiếp. Không có bằng chứng về giảm tiểu cầu tích lũy. Số lượng tiểu cầu trung bình lúc thấp nhất đo được là khoảng 40% so với trước điều trị trong các nghiên cứu đa u tủy sử dụng đơn trị liệu và bằng 50% trong nghiên cứu MCL. Ở bệnh nhân đa u tủy tiến triển, mức độ nặng của tình trạng giảm tiểu cầu có liên quan đến số lượng tiểu cầu trước khi điều trị: với số lượng tiểu cầu ban đầu $<75.000/\mu\text{L}$, 90% trong số 21 bệnh nhân có số lượng $\leq 25.000/\mu\text{L}$ trong thời gian nghiên cứu, bao gồm 14% $<10.000/\mu\text{L}$; ngược lại, với số lượng tiểu cầu ban đầu $>75.000/\mu\text{L}$, chỉ có 14% trong số 309 bệnh nhân có số lượng $\leq 25.000/\mu\text{L}$ trong thời gian nghiên cứu.

Ở những bệnh nhân MCL (nghiên cứu LYM-3002), tần suất giảm tiểu cầu Độ ≥ 3 ở nhóm điều trị bortezomib (VcR-CAP) cao hơn so với nhóm điều trị không có bortezomib (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, và prednisone [R-CHOP]) (56,7% so với 5,8%). Hai nhóm điều trị tương tự nhau về tần suất chung biến cố xuất huyết ở tất cả các mức độ (6,3% ở nhóm VcR-CAP và 5,0% ở nhóm R-CHOP) cũng như các biến cố xuất huyết Độ 3 và cao hơn (VcR-CAP: 4 bệnh nhân [1,7%], R-CHOP: 3 bệnh nhân [1,2%]). Trong nhóm VcR-CAP, 22,5% bệnh nhân được truyền tiểu cầu so với 2,9% bệnh nhân trong nhóm R-CHOP.

Xuất huyết tiêu hóa và nội sọ đã được báo cáo có liên quan đến điều trị bằng bortezomib. Do đó, số lượng tiểu cầu phải được theo dõi trước mỗi liều bortezomib, cần tạm ngừng điều trị bortezomib khi số lượng tiểu cầu $<25.000/\mu\text{L}$, hoặc trong trường hợp kết hợp với melphalan và prednisone, khi số lượng tiểu cầu là $\leq 30.000/\mu\text{L}$ (xem *Liều dùng và cách dùng*). Lợi ích tiềm tàng của điều trị cần được cân nhắc kỹ lưỡng trước những nguy cơ, đặc biệt trong trường hợp giảm tiểu cầu từ trung bình đến nặng và có các yếu tố nguy cơ chảy máu. Thường xuyên theo dõi công thức máu toàn phần (Complete blood counts - CBC) có phân biệt các loại và bao gồm đếm số lượng tiểu cầu trong suốt quá trình điều trị với bortezomib. Có thể xem xét truyền tiểu cầu khi thích hợp về mặt lâm sàng (xem *Liều dùng và cách dùng*).

Ở những bệnh nhân MCL, đã thấy có giảm bạch cầu trung tính thoáng qua có thể hồi phục giữa các chu kỳ, không có bằng chứng của giảm bạch cầu trung tính tích lũy. Bạch cầu trung tính thấp nhất vào Ngày 11 của mỗi chu kỳ điều trị bortezomib và thường hồi phục đến mức ban đầu vào chu kỳ kế tiếp. Trong nghiên cứu LYM-3002, điều trị hỗ trợ bằng yếu tố kích thích bạch cầu hạt đã được dùng cho 78% bệnh nhân trong nhóm VcR-CAP và 61% ở bệnh nhân nhóm R-CHOP. Vì bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính có nguy cơ gia tăng bị mắc nhiễm khuẩn nên cần theo dõi các dấu hiệu và triệu chứng của nhiễm khuẩn và điều trị kịp thời. Các yếu tố kích thích bạch cầu hạt có thể được sử dụng cho độc tính huyết học phù hợp với thực hành chuẩn tại cơ sở/địa phương. Cần xem xét sử dụng dự phòng các yếu tố kích

thích bạch cầu hạt trong trường hợp lặp lại việc trì hoãn trong chu kỳ dùng thuốc (xem *Liều dùng và cách dùng*).

Tái hoạt virus Herpes zoster

Dự phòng bằng thuốc kháng virus được khuyến cáo ở những bệnh nhân đang điều trị bằng bortezomib. Trong nghiên cứu pha III ở bệnh nhân đa u tủy chưa được điều trị trước đó, tỉ lệ chung về tái hoạt Herpes zoster là thường gặp hơn ở nhóm bệnh nhân điều trị bằng BORTEZOMIB + Melphalan + Prednisone so với nhóm Melphalan + Prednisone (tương ứng là 14% so với 4%).

Ở những bệnh nhân MCL (nghiên cứu LYM-3002), tỉ lệ mắc Herpes zoster là 6,7% ở nhóm VcR-CAP và 1,2% ở nhóm R-CHOP (xem *Tác dụng không mong muốn*).

Tái hoạt và nhiễm virus viêm gan B (HBV)

Khi dùng rituximab kết hợp với bortezomib, phải luôn kiểm tra HBV ở những bệnh nhân có nguy cơ nhiễm HBV trước khi bắt đầu điều trị. Những người mang virus viêm gan B và những bệnh nhân có tiền sử bị viêm gan virus B phải được theo dõi chặt chẽ về các dấu hiệu lâm sàng và xét nghiệm của tình trạng nhiễm HBV hoạt động, trong và sau khi điều trị phối hợp rituximab với bortezomib. Nên xem xét điều trị dự phòng thuốc kháng virus. Tham khảo Tóm tắt Đặc tính sản phẩm của rituximab để biết thêm thông tin.

Bệnh não chất trắng đa ổ tiến triển (PML - progressive multifocal leukoencephalopathy)

Đã có báo cáo về một số rất hiếm các trường hợp nhiễm virus John Cunningham (JC) mà không rõ nguyên nhân, dẫn đến PML và tử vong, ở những bệnh nhân điều trị bằng bortezomib. Bệnh nhân được chẩn đoán PML đã điều trị ức chế miễn dịch trước đó hoặc đồng thời. Hầu hết các trường hợp PML được chẩn đoán trong vòng 12 tháng kể từ lần đầu tiên dùng bortezomib. Bệnh nhân cần được theo dõi thường xuyên định kỳ về bất kỳ triệu chứng hoặc dấu hiệu thần kinh mới hoặc bị trầm trọng hơn mà có thể gợi ý bị PML, như là một phần của chẩn đoán phân biệt với các vấn đề trên thần kinh trung ương. Nếu chẩn đoán nghi ngờ PML, bệnh nhân nên được chuyển đến một chuyên gia về PML và nên bắt đầu tiến hành các biện pháp chẩn đoán thích hợp đối với PML. Ngừng bortezomib nếu PML được chẩn đoán.

Bệnh lý thần kinh ngoại biên

Bệnh lý thần kinh ngoại biên, chủ yếu là bệnh lý thần kinh cảm giác, rất thường gặp khi điều trị bằng bortezomib. Tuy nhiên, đã có báo cáo về các trường hợp bệnh lý thần kinh vận động nặng có hoặc không kèm theo bệnh lý thần kinh cảm giác ngoại biên. Tỉ lệ mắc bệnh lý thần kinh ngoại biên tăng lên trong giai đoạn đầu điều trị và đã được quan sát thấy đạt đỉnh điểm trong chu kỳ 5. Khuyến cáo bệnh nhân nên được theo dõi cẩn thận về các triệu chứng của bệnh lý thần kinh như cảm giác bỏng rát, chóng mặt, cảm giác, giảm cảm giác, dị cảm, khó chịu, đau thần kinh hoặc cảm giác yếu.

Trong nghiên cứu giai đoạn III so sánh bortezomib tiêm tĩnh mạch với tiêm dưới da, tỉ lệ mắc phải các biến cố bệnh lý thần kinh ngoại biên Độ ≥ 2 là 24% ở nhóm dùng đường tiêm dưới da và 41% ở nhóm dùng đường tiêm tĩnh mạch ($p = 0,0124$). Bệnh lý thần kinh ngoại biên Độ ≥ 3 xảy ra ở 6% bệnh nhân trong nhóm tiêm dưới da, so với 16% trong nhóm tiêm tĩnh mạch ($p = 0,0264$). Tỉ lệ bệnh lý thần kinh ngoại biên ở mọi mức độ khi dùng bortezomib đường tiêm tĩnh mạch trong các nghiên cứu trước đây đều được ghi nhận thấp hơn so với nghiên cứu MMY-3021.

Bệnh nhân mới bị bệnh lý thần kinh ngoại biên hoặc bệnh tiến triển xấu thì nên được đánh giá về thần kinh và có thể cần thay đổi liều hoặc đường dùng bortezomib thành tiêm dưới da (xem *Liều dùng và*

cách dùng). Bệnh lý thần kinh đã được điều trị bằng chăm sóc hỗ trợ và các liệu pháp khác. Cần cân nhắc theo dõi sớm và thường xuyên các triệu chứng của bệnh lý thần kinh liên quan đến điều trị với đánh giá về thần kinh ở các bệnh nhân dùng bortezomib kết hợp với các thuốc được biết là có liên quan đến bệnh lý thần kinh (ví dụ như thalidomide) và cần phải cân nhắc giảm liều phù hợp hoặc ngừng thuốc.

Ngoài bệnh lý thần kinh ngoại biên, có thể có sự góp phần của bệnh lý thần kinh thực vật vào một số phản ứng bất lợi như hạ huyết áp tư thế và táo bón nặng kèm theo liệt ruột. Thông tin về bệnh lý thần kinh thực vật và sự liên quan của nó đối với những tác dụng không mong muốn này còn hạn chế.

Co giật

Co giật đã được báo cáo ít gặp ở những bệnh nhân không có tiền sử cơn động kinh hoặc co giật trước đó. Cần lưu ý đặc biệt khi điều trị bệnh nhân có bất kỳ yếu tố nguy cơ co giật nào.

Hạ huyết áp

Điều trị bortezomib thường liên quan đến hạ huyết áp thể đứng/tư thế. Hầu hết phản ứng bất lợi có bản chất từ nhẹ đến trung bình và được quan sát thấy trong suốt quá trình điều trị. Bệnh nhân xuất hiện hạ huyết áp tư thế khi đang dùng bortezomib (tiêm tĩnh mạch) đã không có bằng chứng bị hạ huyết áp tư thế trước khi điều trị bằng bortezomib. Hầu hết bệnh nhân bị hạ huyết áp tư thế đều cần điều trị. Một số ít bệnh nhân bị hạ huyết áp tư thế đã có biến cố ngất. Hạ huyết áp thể đứng/tư thế không liên quan ngay đến việc truyền nhanh bortezomib. Cơ chế của biến cố này chưa được biết, mặc dù một phần có thể là do bệnh lý thần kinh thực vật. Bệnh lý thần kinh thực vật có thể liên quan đến bortezomib hoặc bortezomib có thể làm trầm trọng thêm một tình trạng nền như bệnh lý thần kinh do đái tháo đường hoặc bệnh lý thần kinh thoái hóa bột (amyloidotic neuropathy). Cần thận trọng khi điều trị cho bệnh nhân có tiền sử ngất khi dùng các thuốc có liên quan đến hạ huyết áp; hoặc những người bị mất nước do tiêu chảy tái phát hoặc nôn. Điều trị hạ huyết áp thể đứng/tư thế có thể bao gồm điều chỉnh các thuốc điều trị tăng huyết áp, bù nước hoặc dùng các thuốc nhóm mineralocorticosteroid và/hoặc các thuốc giống giao cảm. Bệnh nhân cần được hướng dẫn để đi khám nếu họ gặp các triệu chứng chóng mặt, choáng váng hoặc ngất xỉu.

Hội chứng bệnh não tuần hoàn sau có hồi phục (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome -PRES)

Đã có báo cáo về PRES ở những bệnh nhân dùng bortezomib. PRES là một bệnh lý thần kinh hiếm gặp, thường hồi phục, tiến triển nhanh, có thể biểu hiện với co giật, tăng huyết áp, đau đầu, ngù lịm, lú lẫn, mù lòa, và các rối loạn thị giác và thần kinh khác. Chẩn đoán hình ảnh não, thường dùng nhất, là chụp cộng hưởng từ (MRI), được sử dụng để chẩn đoán xác định. Ở bệnh nhân đang có PRES, nên ngừng dùng bortezomib.

Suy tim

Suy tim sung huyết cấp tính hoặc cơn kịch phát, và/hoặc khởi phát mới tình trạng giảm phân suất tống máu thất trái đã được báo cáo trong quá trình điều trị bortezomib. Giữ nước có thể là một yếu tố tiền đề cho các dấu hiệu và triệu chứng của suy tim. Bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ hoặc đang có bệnh tim nên được theo dõi chặt chẽ.

Thăm dò điện tim

Đã có những trường hợp riêng lẻ kéo dài khoảng QT trong các nghiên cứu lâm sàng, mối quan hệ nhân quả chưa được thiết lập.

Rối loạn hô hấp

Hiếm có báo cáo về bệnh phổi thâm nhiễm lan tỏa cấp tính không rõ nguyên nhân, như bệnh viêm phế nang (pneumonitis), viêm phổi kẽ, thâm nhiễm phổi, và hội chứng suy hô hấp cấp (ARDS) ở bệnh nhân đang dùng bortezomib (xem *Tác dụng không mong muốn*). Một số biến cố này đã gây tử vong. Khuyến cáo chụp X quang phổi trước khi điều trị để làm cơ sở ban đầu đánh giá những thay đổi tiềm tàng ở phổi sau điều trị.

Trong trường hợp có các triệu chứng ở phổi mới xuất hiện hoặc trở nên trầm trọng hơn (ví dụ, ho, khó thở), cần tiến hành đánh giá chẩn đoán ngay và bệnh nhân được điều trị thích hợp. Tỷ số lợi ích/nguy cơ cần được xem xét trước khi tiếp tục điều trị bằng bortezomib.

Trong một thử nghiệm lâm sàng, hai bệnh nhân (một trong số 2 bệnh nhân) dùng cytarabine liều cao (2 g/m²/ngày) bằng cách truyền liên tục trong 24 giờ với daunorubicin và bortezomib để điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng tủy tái phát đã tử vong do ARDS trong giai đoạn đầu của quá trình điều trị, và nghiên cứu đã bị ngừng. Vì vậy, không khuyến cáo phác đồ cụ thể này với việc dùng đồng thời liều cao cytarabine (2 g/m²/ngày) bằng cách truyền liên tục trong 24 giờ.

Suy thận

Các biến chứng trên thận thường xảy ra ở bệnh nhân đa u tủy. Bệnh nhân suy thận cần được theo dõi chặt chẽ (xem *Liều dùng và cách dùng* và *Dược động học*).

Suy gan

Bortezomib được chuyển hóa bởi các enzym gan. Nồng độ bortezomib tăng ở những bệnh nhân suy gan trung bình hoặc nặng; những bệnh nhân này nên giảm liều điều trị của bortezomib và theo dõi chặt chẽ về độc tính (xem *Liều dùng và cách dùng* và *Dược động học*).

Phản ứng trên gan

Các trường hợp hiếm gặp bị suy gan đã được báo cáo ở bệnh nhân dùng bortezomib và các thuốc dùng đồng thời với các tình trạng bệnh lý nền nghiêm trọng. Các phản ứng khác của gan được báo cáo bao gồm tăng các enzym gan, tăng bilirubin máu, và viêm gan. Những thay đổi này có thể hồi phục khi ngừng dùng bortezomib (xem *Tác dụng không mong muốn*).

Hội chứng ly giải khối u

Do bortezomib là một tác nhân gây độc tế bào và có thể nhanh chóng tiêu diệt các tế bào ác tính và tế bào MCL, nên có thể xảy ra các biến chứng của hội chứng ly giải khối u. Bệnh nhân có nguy cơ hội chứng ly giải khối u là những người có khối u lớn/nhiều trước khi điều trị. Những bệnh nhân này nên được theo dõi chặt chẽ và áp dụng các biện pháp phòng ngừa thích hợp.

Các thuốc dùng đồng thời

Bệnh nhân nên được theo dõi chặt chẽ khi dùng bortezomib kết hợp với các thuốc ức chế CYP3A4 mạnh. Cần thận trọng khi phối hợp bortezomib với các cơ chất của CYP3A4 hoặc CYP2C19 (xem *Tương tác*). Cần xác nhận chức năng gan bình thường và cần thận trọng khi dùng thuốc ở những bệnh nhân đang dùng thuốc hạ đường huyết đường uống (xem *Tương tác*).

Phản ứng tiềm tàng qua trung gian phức hợp miễn dịch

Các phản ứng tiềm tàng qua trung gian phức hợp miễn dịch, như phản ứng kiểu bệnh huyết thanh, viêm đa khớp với phát ban và viêm thận cầu thận tăng sinh đã được báo cáo với tần suất ít gặp. Nên ngừng bortezomib nếu phản ứng nghiêm trọng xảy ra.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

TƯƠNG TÁC THUỐC

Tương tác thuốc:

Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy bortezomib là một chất ức chế yếu các isozyme cytochrome P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 và 3A4. Dựa trên sự đóng góp hạn chế (7%) của CYP2D6 đến chuyển hóa của bortezomib, kiểu hình chất chuyển hóa CYP2D6 yếu không được cho là gây ảnh hưởng đến phân bố chung của bortezomib.

Một nghiên cứu tương tác thuốc-thuốc đã đánh giá ảnh hưởng của ketoconazole, một chất ức chế CYP3A4 mạnh, trên được động học của bortezomib (tiêm tĩnh mạch) cho thấy AUC của bortezomib tăng trung bình 35% (CI 90% [1,032 đến 1,772]), dựa trên dữ liệu từ 12 bệnh nhân. Do đó, bệnh nhân nên được theo dõi chặt chẽ khi dùng bortezomib kết hợp với các chất ức chế CYP3A4 mạnh (ví dụ ketoconazole, ritonavir).

Trong một nghiên cứu tương tác thuốc-thuốc đánh giá ảnh hưởng của omeprazole, một chất ức chế CYP2C19 mạnh, trên được động học của bortezomib (tiêm tĩnh mạch), không thấy ảnh hưởng đáng kể đến được động học của bortezomib, dựa trên dữ liệu từ 17 bệnh nhân.

Một nghiên cứu tương tác thuốc - thuốc đánh giá tác dụng của rifampicin, một thuốc gây cảm ứng CYP3A4 mạnh, trên được động học của bortezomib (tiêm tĩnh mạch) cho thấy AUC của bortezomib giảm trung bình 45%, dựa trên dữ liệu của 6 bệnh nhân. Do đó, không khuyến cáo sử dụng đồng thời bortezomib với các thuốc cảm ứng CYP3A4 mạnh (như rifampicin, carbamazepine, phenytoin, phenobarbital và St John's Wort) vì có thể giảm hiệu quả.

Trong cùng nghiên cứu tương tác thuốc - thuốc đánh giá ảnh hưởng của dexamethasone, một thuốc gây cảm ứng CYP3A4 yếu hơn, trên được động học của bortezomib (tiêm tĩnh mạch), không thấy có ảnh hưởng đáng kể đến được động học của bortezomib, dựa trên dữ liệu từ 7 bệnh nhân.

Một nghiên cứu tương tác thuốc - thuốc đánh giá ảnh hưởng của melphalan - prednisone trên được động học của bortezomib (tiêm tĩnh mạch), cho thấy AUC của bortezomib tăng trung bình 17%, dựa trên dữ liệu của 21 bệnh nhân. Tác dụng này được xem là không có ý nghĩa lâm sàng.

Trong các thử nghiệm lâm sàng, ít gặp báo cáo hạ đường huyết và thường gặp báo cáo tăng đường huyết ở những bệnh nhân đái tháo đường đang dùng thuốc hạ đường huyết đường uống. Bệnh nhân uống thuốc điều trị đái tháo đường mà dùng bortezomib có thể cần phải theo dõi chặt chẽ nồng độ đường trong máu và điều chỉnh liều thuốc đái tháo đường của họ.

TƯƠNG KỶ:

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

SỬ DỤNG Ở CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Tránh thai ở nam và nữ

Bệnh nhân nam và nữ có khả năng sinh đẻ phải sử dụng các biện pháp tránh thai hiệu quả trong thời gian điều trị và đến 3 tháng sau điều trị.

Mang thai

Hiện không có dữ liệu lâm sàng về phơi nhiễm bortezomib trong thai kỳ. Chưa nghiên cứu đầy đủ tiềm năng gây quái thai của bortezomib.

Trong các nghiên cứu tiền lâm sàng, bortezomib không có ảnh hưởng đến sự phát triển của phôi/thai ở chuột cống và thỏ với liều cao nhất dung nạp được ở con mẹ. Các nghiên cứu trên động vật để xác định ảnh hưởng của bortezomib trên quá trình sinh đẻ và phát triển sau khi sinh chưa được tiến hành (xem *An toàn tiền lâm sàng*). Không nên dùng bortezomib trong thời gian mang thai trừ khi tình trạng lâm sàng của người phụ nữ đòi hỏi cần điều trị bằng bortezomib. Nếu bortezomib được sử dụng trong thời kỳ mang thai, hoặc nếu bệnh nhân có thai trong khi đang dùng thuốc, bệnh nhân cần được thông báo về khả năng gây hại cho thai nhi.

Thalidomide là một hoạt chất có đặc tính gây quái thai, mà gây ra dị tật bẩm sinh nặng đe dọa tính mạng. Chống chỉ định sử dụng thalidomide trong thời kỳ mang thai và ở phụ nữ có khả năng sinh đẻ trừ khi tất cả các điều kiện của chương trình ngừa thai khi dùng thalidomide được đáp ứng. Bệnh nhân dùng bortezomib phối hợp với thalidomide cần tuân thủ chương trình ngừa thai của thalidomide. Tham khảo Tóm tắt Đặc tính sản phẩm của thalidomide để biết thêm thông tin.

Cho con bú

Không rõ liệu bortezomib có bài tiết vào sữa mẹ hay không. Vì có thể gặp phản ứng có hại nghiêm trọng ở trẻ bú sữa mẹ, nên ngừng cho con bú khi đang điều trị bằng bortezomib.

Khả năng sinh sản

Các nghiên cứu về khả năng sinh sản chưa được tiến hành với bortezomib (xem *An toàn tiền lâm sàng*).

ẢNH HƯỞNG TRÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Bortezomib có thể gây ảnh hưởng trung bình đến khả năng lái xe và sử dụng máy móc. Bortezomib có thể gây ra mệt mỏi với tần suất rất thường gặp, chóng mặt với tần suất thường gặp, ngất với tần suất không thường gặp, hạ huyết áp tư thế/ hạ huyết áp thể đứng hoặc nhìn mờ với tần suất thường gặp. Do đó, bệnh nhân phải thận trọng khi lái xe hoặc sử dụng máy móc và cần được khuyên không lái xe hoặc vận hành máy móc nếu gặp các triệu chứng này (xem *Tác dụng không mong muốn của thuốc*).

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Tóm tắt hồ sơ an toàn

Các phản ứng bất lợi nghiêm trọng ít được báo cáo trong quá trình điều trị bằng bortezomib bao gồm suy tim, hội chứng ly giải khối u, tăng huyết áp động mạch phổi, hội chứng tuần hoàn não sau có hồi phục (posterior reversible encephalopathy syndrome-PRES), rối loạn phổi thâm nhiễm lan tỏa cấp tính và hiếm gặp bệnh lý thần kinh thực vật.

Các phản ứng bất lợi thường gặp nhất khi điều trị với bortezomib là buồn nôn, tiêu chảy, táo bón, nôn, mệt mỏi, sốt, giảm tiểu cầu, thiếu máu, giảm bạch cầu trung tính, bệnh lý thần kinh ngoại biên (bao gồm thần kinh cảm giác), đau đầu, dị cảm, giảm ngon miệng, khó thở, phát ban, *Herpes zoster* và đau cơ.

Bảng tóm tắt phản ứng bất lợi

Đa u tủy

Tác dụng không mong muốn trong Bảng 7 được đánh giá bởi các nghiên cứu viên có ít nhất một mối quan hệ nhân quả ở mức có thể hoặc có khả năng xảy ra với bortezomib. Những phản ứng bất lợi này dựa trên một bộ dữ liệu tích hợp trên 5476 bệnh nhân, trong đó 3996 bệnh nhân được điều trị bằng bortezomib với liều 1,3 mg/m² và được đưa vào Bảng 7.

Nhìn chung, bortezomib được dùng để điều trị đa u tủy trên 3974 bệnh nhân.

Phản ứng bất lợi được liệt kê dưới đây theo hệ cơ quan và nhóm tần suất. Các tần suất được định nghĩa là: Rất thường gặp ($\geq 1/10$); thường gặp ($\geq 1/100$ đến $<1/10$); ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $<1/100$); hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $<1/1.000$); rất hiếm gặp ($<1/10.000$); chưa biết (không thể ước lượng tần suất từ dữ liệu sẵn có). Trong mỗi nhóm tần suất, tác dụng không mong muốn được trình bày theo thứ tự giảm dần về mức độ nghiêm trọng. Bảng 7 đã được tạo ra dựa trên phiên bản 14.1 của MedDRA. Các phản ứng bất lợi xuất hiện trong giai đoạn sau khi thuốc lưu hành mà không gặp trong các thử nghiệm lâm sàng cũng được đưa vào.

Bảng 7. Các phản ứng bất lợi ở bệnh nhân đa u tủy được điều trị bằng bortezomib trong các thử nghiệm lâm sàng và tất cả các phản ứng bất lợi sau khi thuốc lưu hành ở bất cứ chỉ định nào.

Hệ cơ quan /Tần suất	Phản ứng bất lợi
Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng	
Thường gặp	Herpes zoster (bao gồm toàn thân và ở mắt), viêm phổi*, Herpes simplex*, nhiễm nấm.
Ít gặp	nhiễm trùng*, nhiễm khuẩn*, nhiễm virus*, nhiễm khuẩn huyết (bao gồm sốc nhiễm khuẩn)*, viêm phế quản- phổi, nhiễm virus herpes*, viêm màng não do herpes*, nhiễm khuẩn huyết (bao gồm cả do tụ cầu), lẹo mắt, nhiễm cúm, viêm mô tế bào, nhiễm trùng liên quan đến dụng cụ, nhiễm khuẩn da*, nhiễm khuẩn tai*, nhiễm khuẩn do tụ cầu, nhiễm khuẩn răng*
Hiếm Gặp	viêm màng não (bao gồm do vi khuẩn), nhiễm virus Epstein-Barr
Khối u lành tính, ác tính	
Hiếm gặp	Khối u ác tính, bệnh bạch cầu dạng tương bào, ung thư biểu mô bào thận, khối u, <i>Mycosis fungoides</i> , khối u lành tính*
Rối loạn hệ tạo máu và bạch huyết	
Rất thường gặp	Giảm tiểu cầu*, giảm bạch cầu trung tính*, thiếu máu*
Thường gặp	Giảm bạch cầu*, giảm bạch cầu lympho*
Ít gặp	Giảm toàn thể huyết cầu*, giảm bạch cầu trung tính có sốt, bệnh lý đông máu*, tăng bạch cầu*, bệnh hạch bạch huyết, thiếu máu tán huyết*
Hiếm gặp	Đông máu nội mạch lan tỏa, tăng tiểu cầu*, hội chứng tăng độ nhót máu, rối loạn tiểu cầu không xác định khác, bệnh vi mạch huyết khối (ban xuất huyết giảm tiểu cầu) #, rối loạn máu không xác định khác, cơ địa dễ xuất huyết, thâm nhiễm bạch cầu lympho
Rối loạn hệ miễn dịch	
Ít gặp	Phù mạch*, quá mẫn*

Hiếm gặp	Sốc phản vệ, thoái hóa amyloid, phản ứng qua trung gian phức hợp miễn dịch túyp III.
Rối loạn hệ nội tiết	
Ít gặp	Hội chứng Cushing*, cường giáp*, hội chứng tiết hormon chống bài niệu không thích hợp.
Hiếm gặp	Nhuộc giáp
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	
Rất thường gặp	Giảm sự thèm ăn
Thường gặp	Mất nước, hạ kali huyết*, hạ natri huyết*, đường huyết bất thường*, hạ canxi huyết*, bất thường enzym
Ít gặp	Hội chứng ly giải khối u, chậm phát triển*, hạ magie huyết*, hạ phosphate huyết*, tăng kali huyết*, tăng canxi huyết*, tăng natri huyết*, axit uric bất thường*, đái tháo đường*, giữ nước
Hiếm gặp	Tăng magnesi huyết*, nhiễm toan, mất cân bằng điện giải*, quá tải dịch, hạ clo huyết*, giảm thể tích tuần hoàn, tăng clo huyết*, tăng phosphat huyết*, rối loạn chuyển hóa, thiếu hụt các vitamin nhóm B, thiếu vitamin B12, bệnh gút, tăng cảm giác thèm ăn, không dung nạp rượu
Rối loạn tâm thần	
Thường gặp	Rối loạn và xáo trộn tâm trạng*, rối loạn lo âu*, rối loạn và xáo trộn giấc ngủ*
Ít gặp	Rối loạn tâm thần*, ảo giác*, loạn thần*, lú lẫn*, bồn chồn
Hiếm gặp	Ý tưởng tự sát*, rối loạn điều chỉnh, mê sảng, giảm ham muốn tình dục
Rối loạn hệ thần kinh	
Rất thường gặp	Bệnh lý thần kinh*, bệnh thần kinh cảm giác ngoại vi, loạn cảm*, đau dây thần kinh*
Thường gặp	Bệnh lý thần kinh vận động*, mất ý thức (bao gồm ngất), chóng mặt*, rối loạn vị giác*, lơ mơ, nhức đầu
Ít gặp	Run rẩy, bệnh lý thần kinh cảm giác- vận động ngoại biên, rối loạn vận động*, rối loạn phối hợp và thăng bằng do tổn thương tiểu não*, mất trí nhớ (ngoại trừ sa sút trí tuệ)*, bệnh lý não*, hội chứng rối loạn tuần hoàn não sau có hồi phục, độc tính thần kinh, rối loạn cơ giết*, đau dây thần kinh do di chứng bệnh zona, rối loạn phát âm*, hội chứng chân không yên, đau nửa đầu, đau thần kinh tọa, rối loạn chú ý, phản xạ bất thường*, rối loạn khứu giác
Hiếm gặp	Xuất huyết não*, xuất huyết nội sọ (bao gồm xuất huyết dưới màng nhện)*, phù não, cơn thiếu máu não thoáng qua, hôn mê, rối loạn hệ thần kinh thực vật, bệnh lý thần kinh thực vật, liệt não*, bại liệt*, liệt nhẹ*, choáng, hội chứng cuồng não, rối loạn mạch máu não, tổn thương rễ thần kinh, tăng hoạt động tâm thần vận động, chèn ép tủy sống, rối loạn nhận thức không xác định khác, rối loạn chức năng vận động, rối loạn hệ thần kinh không xác định khác, viêm nhiễm phóng xạ, chảy nước dãi, giảm trương lực cơ, hội chứng guillain-barre#, bệnh đa rễ thần kinh mất myelin#

Rối loạn mắt	
Thường gặp	Sưng mắt*, thị lực bất thường*, viêm kết mạc*
Ít gặp	Xuất huyết mắt*, nhiễm khuẩn mí mắt*, viêm mắt*, chắp (chalazion)#, viêm bờ mi#, nhìn đôi, khô mắt*, kích ứng mắt*, đau mắt, tăng chảy nước mắt, gỉ mắt.
Hiếm gặp	Tổn thương giác mạc*, lồi mắt, viêm võng mạc, ám điểm, rối loạn mắt (bao gồm mí mắt) không xác định khác, viêm tuyến lệ mắt phải, chứng sợ ánh sáng, lóa mắt, bệnh lý thần kinh thị giác#, các mức độ suy giảm thị lực khác nhau (lên đến mù lòa) *
Rối loạn tai và mê đạo	
Thường gặp	Chóng mặt*
Ít gặp	Rối loạn thính giác (bao gồm cả ù tai) *, giảm thính lực (lên đến điếc và bao gồm cả điếc), khó chịu ở tai
Hiếm gặp	Xuất huyết trong tai, viêm dây thần kinh tiền đình, rối loạn tai không xác định khác
Rối loạn tim	
Thường gặp	Chèn ép tim#, ngưng tim-phối*, rung tim (bao gồm cả rung nhĩ), suy tim (bao gồm cả suy thất trái và phải) *, loạn nhịp tim*, nhịp tim nhanh*, đánh trống ngực, đau thắt ngực, viêm màng ngoài tim (bao gồm tràn dịch màng ngoài tim)*, bệnh cơ tim*, rối loạn chức năng tâm thất*, chậm nhịp tim
Hiếm gặp	Cuồng động nhĩ, nhồi máu cơ tim*, block nhĩ - thất*, rối loạn tim mạch (bao gồm sốc tim), xoắn đỉnh, đau thắt ngực không ổn định, rối loạn van tim*, suy động mạch vành, ngừng xoang
Rối loạn mạch máu	
Thường gặp	Hạ huyết áp*, hạ huyết áp thể đứng, tăng huyết áp*
Ít gặp	Tai biến mạch máu não#, huyết khối tĩnh mạch sâu*, xuất huyết*, viêm tĩnh mạch huyết khối (bao gồm cả tĩnh mạch nông), suy tuần hoàn (bao gồm sốc giảm thể tích), viêm tĩnh mạch, bốc hỏa*, khối tụ máu (bao gồm quanh thận) *,suy tuần hoàn ngoại biên*, viêm mạch, sung huyết (bao gồm mắt)
Hiếm gặp	Thuyên tắc ngoại vi, phù bạch huyết, xanh xao, đau đỏ đầu chi, giãn mạch, đổi màu tĩnh mạch, suy tĩnh mạch
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	
Thường gặp	Khó thở*, chảy máu mũi, nhiễm khuẩn đường hô hấp trên/dưới*, ho*
Ít gặp	Thuyên tắc phổi, tràn dịch màng phổi, phù phổi (bao gồm cả phù phổi cấp), xuất huyết phế nang- phổi#, co thắt phế quản, bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính*, giảm oxy máu*, sung huyết đường hô hấp*, giảm oxy mô, viêm màng phổi*, nấc cụt, chảy nước mũi, khàn tiếng, thở khò khè
Hiếm gặp	Suy hô hấp, hội chứng suy hô hấp cấp, ngưng thở, tràn khí màng phổi, xẹp phổi, tăng huyết áp động mạch phổi, ho ra máu, thở gấp, khó thở lúc nằm, viêm thành phế nang phổi, nhiễm khuẩn hô hấp, thở nhanh, xơ phổi, rối loạn phế quản*, giảm CO2 máu*, bệnh phổi kẽ, thâm nhiễm phổi, đau thắt cổ họng, khô họng, tăng tiết dịch đường hô hấp trên, kích ứng cổ họng, hội chứng ho đường hô hấp trên
Rối loạn tiêu hóa	

Rất thường gặp	Các triệu chứng buồn nôn và nôn*, tiêu chảy*, táo bón
Thường gặp	Xuất huyết đường tiêu hóa (bao gồm niêm mạc)*, khó tiêu, viêm miệng*, trướng bụng, đau hậu huyệt*, đau bụng (bao gồm đau dạ dày và lách)*, rối loạn răng miệng*, đầy hơi
Ít gặp	Viêm tụy (bao gồm mạn tính)*, nôn ra máu, sung mồm*, tắc đường tiêu hóa (bao gồm tắc ruột non, tắc ruột)*, khó chịu ở bụng, loét miệng*, viêm ruột*, viêm dạ dày*, chảy máu nước, bệnh trào ngược dạ dày thực quản*, viêm đại tràng (bao gồm <i>clostridium difficile</i>)*, viêm đại tràng thiếu máu cục bộ#, viêm đường tiêu hóa*, chứng khó nuốt, hội chứng ruột kích thích, rối loạn tiêu hóa không xác định khác, màng lưỡi, rối loạn nhu động đường tiêu hóa*, rối loạn tuyến nước bọt*
Hiếm gặp	Viêm tụy cấp, viêm phúc mạc*, phù lưỡi*, cổ trướng, viêm thực quản, viêm môi, đại tiện không tự chủ, mất cơ vòng hậu môn, u phân*, loét và thủng đường tiêu hóa*, phì đại nước, phình đại tràng, tiết dịch trực tràng, bọng nước vùng miệng- huyệt*, đau môi, viêm nha chu, rò hậu môn, thay đổi thói quen đại tiện, đau trực tràng, phân bất thường
Rối loạn gan mật	
Thường gặp	Bất thường enzyme gan*
Ít gặp	Độc tính trên gan (bao gồm rối loạn gan), viêm gan*, ứ mật
Hiếm gặp	Suy gan, gan to, hội chứng Budd-Chiari, viêm gan do cytomegalovirus, xuất huyết gan, sỏi mật
Rối loạn ở da và mô dưới da	
Thường gặp	Phát ban*, ngứa*, ban đỏ, da khô
Ít gặp	Ban đỏ đa dạng, mày đay, bệnh da thâm nhiễm bạch cầu trung tính có sốt cấp tính, ban da nhiễm độc, hoại tử biểu bì nhiễm độc#, hội chứng Stevens-Johnson#, viêm da*, rối loạn tóc*, đốm xuất huyết, vết tụ máu, tổn thương da, ban xuất huyết, khối ở da*, bệnh vẩy nến, tăng tiết mồ hôi, đổ mồ hôi ban đêm, loét từ thể nằm#, mụn*, mụn nước*, rối loạn sắc tố*
Hiếm gặp	Phản ứng da, bệnh da thâm nhiễm bạch cầu Jessner, hội chứng hồng ban đỏ mất cảm giác ở lòng bàn tay-bàn chân, xuất huyết dưới da, ban viêm mạch mạng xanh tím, xơ cứng da, sẩn, phản ứng nhạy cảm với ánh sáng, tiết bã nhờn, mồ hôi lạnh, rối loạn da không xác định khác, đỏ da, loét da, rối loạn móng.
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	
Rất thường gặp	Đau cơ xương khớp*
Thường gặp	Cơ thất cơ*, đau tứ chi, yếu cơ
Ít gặp	Cơ giết cơ, sưng khớp, viêm khớp*, cứng khớp, bệnh cơ*, cảm giác nặng nề
Hiếm gặp	Tiêu cơ vân, hội chứng khớp thái dương- hàm, lỏng rỗng, tràn dịch khớp, đau hàm, rối loạn xương, nhiễm khuẩn và viêm cơ xương và mô liên kết*, u nang hoạt dịch.
Rối loạn thận và tiết niệu	
Thường gặp	Giảm chức năng thận*
Ít gặp	Suy thận cấp, suy thận mạn*, nhiễm khuẩn đường tiết niệu*, các dấu hiệu và triệu chứng đường tiết niệu*, tiểu ra máu*, bí tiểu, rối loạn tiểu tiện*, protein niệu, Tăng urea huyết, thiếu niệu*, tiểu rát.
Hiếm gặp	Kích ứng bằng quang

Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú	
Ít gặp	Xuất huyết âm đạo, đau bộ phận sinh dục*, rối loạn cương dương.
Hiếm gặp	Rối loạn tinh hoàn*, viêm tuyến tiền liệt, rối loạn vú ở phụ nữ, đau mào tinh hoàn, viêm mào tinh hoàn, đau vùng chậu, loét âm hộ.
Rối loạn di truyền, có yếu tố gia đình và bẩm sinh.	
Hiếm gặp	Bất sản, dị dạng dạ dày ruột, bệnh vẩy cá.
Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ dùng thuốc	
Rất thường gặp	Sốt*, mệt mỏi, suy nhược
Thường gặp	phù (bao gồm cả ngoại biên), ớn lạnh, đau*, khó chịu
Ít gặp	suy giảm sức khỏe thể chất chung*, phù mắt*, phản ứng tại chỗ tiêm*, rối loạn niêm mạc*, đau ngực, rối loạn đáng kể, cảm thấy lạnh, thoát mạch*, biến chứng liên quan đến catheter*, thay đổi cảm giác khát*, khó chịu vùng ngực, cảm giác thân nhiệt thay đổi*, đau tại chỗ tiêm*
Hiếm gặp	Tử vong (bao gồm cả đột tử), suy đa cơ quan, xuất huyết tại chỗ tiêm*, thoát vị (bao gồm cả thoát vị hoành)*, khả năng hồi phục kém*, viêm, viêm tĩnh mạch tại vị trí tiêm thuốc*, đau, loét, khó chịu, đau ngực không do tim, đau tại chỗ đặt catheter, cảm giác của dị vật.
Xét nghiệm	
Thường gặp	Giảm cân
Ít gặp	Tăng bilirubine huyết*, kết quả phân tích protein bất thường*, tăng cân, xét nghiệm máu bất thường*, tăng protein C phản ứng.
Hiếm gặp	Khí máu bất thường*, điện tâm đồ bất thường (bao gồm QT kéo dài)*, chỉ số bình thường hóa quốc tế (INR) bất thường*, giảm pH dạ dày, giảm, tăng kết tập tiểu cầu, tăng Troponin I, xác định virus và huyết thanh học*, kết quả phân tích nước tiểu bất thường*
Chấn thương, ngộ độc và biến chứng của thủ thuật	
Ít gặp	Ngã, vết thâm tím.
Hiếm gặp	Phản ứng tiêm truyền, gãy xương*, cứng khớp*, chấn thương mắt, chấn thương khớp*, bóng, vết rách, đau do thủ thuật, tổn thương do chiếu xạ
Thủ thuật nội khoa và ngoại khoa	
Hiếm gặp	Hoạt hóa đại thực bào
*Nhóm nhiều hơn 1 thuật ngữ MedRA	
#Phản ứng bất lợi sau lưu hành	

U lympho tế bào vỏ (MCL)

Hồ sơ an toàn của bortezomib trên 240 bệnh nhân MCL điều trị bằng bortezomib với liều 1,3 mg/m² phối hợp với rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin và prednisone (phác đồ VcR-CAP) so với 242 bệnh nhân điều trị bằng rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, và prednisone [phác đồ R-CHOP] tương đối nhất quán những gì được quan sát thấy ở bệnh nhân đa u tủy với những khác biệt chính được mô tả dưới đây. Các phản ứng bất lợi bổ sung được xác định là có liên quan đến việc sử dụng liệu pháp kết hợp (VcR-CAP) là nhiễm virus viêm gan B (<1%) và thiếu máu cục bộ cơ tim (1,3%). Tần suất tương tự của các biến cố này ở cả hai nhóm điều trị, chỉ ra rằng các phản ứng bất lợi này không chỉ do bortezomib. Sự khác biệt đáng chú ý trong nhóm bệnh nhân MCL so với các bệnh nhân trong các nghiên cứu đa u tủy là tần suất xuất hiện các phản ứng bất lợi về huyết học cao hơn ≥ 5% (giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, thiếu máu, giảm bạch cầu lympho), bệnh thần kinh cảm giác ngoại biên, tăng huyết áp, sốt, viêm phổi, viêm miệng, và rối loạn tóc/lông.

Các phản ứng bất lợi được xác định có tần suất mắc $\geq 1\%$, tương tự hoặc cao hơn ở nhóm VcR-CAP và ít nhất có mối quan hệ nhân quả ở mức có thể hoặc có khả năng với các thành phần của nhóm VcR-CAP, được liệt kê trong *Bảng 8*. Bảng này cũng bao gồm phản ứng bất lợi của thuốc được xác định trong nhóm VcR-CAP mà đã được các nghiên cứu viên đánh giá là có ít nhất một mối quan hệ nhân quả ở mức có thể hoặc có khả năng với bortezomib dựa trên dữ liệu lịch sử trong các nghiên cứu đa u tủy. Phản ứng bất lợi được liệt kê dưới đây theo hệ cơ quan và nhóm tần suất. Các tần suất được định nghĩa là: Rất thường gặp ($\geq 1/10$); thường gặp ($\geq 1/100$ đến $<1/10$); ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $<1/100$); hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $<1/1.000$); rất hiếm gặp ($<1/10.000$), chưa biết (không thể ước lượng tần suất từ dữ liệu sẵn có). Trong mỗi nhóm tần suất, tác dụng không mong muốn được trình bày theo thứ tự giảm dần về mức độ nghiêm trọng. *Bảng 8* đã được tạo ra dựa trên phiên bản 16 của MedDRA. - xem *Bảng 8*.

Bảng 8: Phản ứng bất lợi ở bệnh nhân mắc u lympho tế bào thần kinh được điều trị bằng VcR-CAP trong một thử nghiệm lâm sàng.

Hệ cơ quan /Tần suất	Phản ứng bất lợi
Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng	
Rất thường gặp	Viêm phổi*
Thường gặp	Nhiễm khuẩn huyết (bao gồm sốc nhiễm khuẩn)*, herpes zoster (bao gồm nhiễm rộng & mắt), nhiễm virus herpes*, nhiễm khuẩn*, nhiễm khuẩn đường hô hấp trên/dưới*, nhiễm nấm*, herpes simplex*
Ít gặp	Viêm gan B, nhiễm khuẩn*, viêm phế quản- phổi
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	
Rất thường gặp	Giảm tiểu cầu*, Giảm bạch cầu do sốt, Giảm bạch cầu trung tính*, Giảm bạch cầu*, Thiếu máu*, giảm bạch cầu lympho*
Ít gặp	Giảm toàn thể huyết cầu*
Rối loạn hệ miễn dịch	
Thường gặp	Quá mẫn*
Ít gặp	Phản ứng phản vệ
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	
Rất thường gặp	Giảm ngon miệng
Ít gặp	Hạ kali huyết*, Đường huyết bất thường*, Hạ natri huyết*, Đái tháo đường*, Giữ nước
Hiếm gặp	Hội chứng ly giải khối u
Rối loạn tâm thần	
Thường gặp	Rối loạn và xáo trộn giấc ngủ*
Rối loạn hệ thần kinh	
Rất thường gặp	Bệnh thần kinh cảm giác ngoại biên, Rối loạn cảm giác*, Đau dây thần kinh
Thường gặp	Bệnh thần kinh*, Bệnh lý thần kinh vận động*, Mất ý thức (bao gồm cơn ngất), Bệnh não*, Bệnh lý thần kinh cảm giác vận động

	ngoại biên, Chóng mặt*, Rối loạn vị giác*, bệnh lý thần kinh thực vật
Ít gặp	Rối loạn hệ thần kinh thực vật
Rối loạn mắt	
Ít gặp	Thị lực bất thường
Rối loạn tai và mê đạo	
Thường gặp	Rối loạn thính giác (bao gồm ù tai)
Ít gặp	Chóng mặt, giảm thính lực (đến mức và bao gồm điếc)
Rối loạn ở tim	
Thường gặp	Rung tim (bao gồm rung nhĩ), loạn nhịp tim*, suy tim (bao gồm cả suy thất trái và phải) *, thiếu máu cục bộ cơ tim, rối loạn chức năng tâm thất*
Ít gặp	Rối loạn tim mạch (bao gồm sốc tim)
Rối loạn ở mạch	
Thường gặp	Tăng huyết áp*, hạ huyết áp*, hạ huyết áp thể đứng
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	
Thường gặp	Khó thở*, ho*, nấc
Ít gặp	Hội chứng suy hô hấp cấp, thuyên tắc phổi, viêm thành phế nang, tăng huyết áp động mạch phổi, phù phổi (bao gồm phù phổi cấp)
Rối loạn hệ tiêu hóa	
Rất thường gặp	Các triệu chứng buồn nôn và nôn*, tiêu chảy*, viêm miệng*, táo bón
Thường gặp	Xuất huyết tiêu hóa (bao gồm xuất huyết niêm mạc đường tiêu hóa)*, căng bụng, chứng khó tiêu, đau hầu- họng*, viêm dạ dày*, loét miệng*, khó chịu ở bụng, mất vị giác, viêm đường tiêu hóa*, đau bụng (bao gồm cả đau dạ dày-ruột và lách)*, rối loạn ở miệng*
Ít gặp	Viêm đại tràng (bao gồm viêm đại tràng do <i>clostridium difficile</i>)
Rối loạn gan mật	
Thường gặp	Độc tính trên gan (bao gồm cả rối loạn ở gan)
Ít gặp	Suy gan
Rối loạn da và mô dưới da	
Rất thường gặp	Rối loạn tóc*
Thường gặp	Ngứa*, viêm da*, phát ban*
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	
Thường gặp	Cơ thất cơ*, đau cơ- xương*, đau đầu chi
Rối loạn thận và tiết niệu	
Thường gặp	Nhiễm khuẩn đường tiết niệu
Các rối loạn chung và tình trạng tại chỗ dùng thuốc	
Rất thường gặp	Sốt*, mệt mỏi, suy nhược

Thường gặp	Phù (bao gồm cả phù ngoại biên), ớn lạnh, phản ứng tại vị trí tiêm*, khó ở*
Xét nghiệm	
Thường gặp	Tăng bilirubine máu*, kết quả phân tích Protein bất thường*, giảm cân, tăng cân
*Nhóm nhiều hơn 1 thuật ngữ MedRA	

Mô tả một số phản ứng bất lợi

Tái hoạt hóa virus Herpes zoster

Đa u tủy: Đã dùng thuốc kháng virus dự phòng cho 26% bệnh nhân trong nhóm Vc+M+P. Tỷ lệ mắc Herpes zoster trong số bệnh nhân ở nhóm điều trị Vc+M+P là 17% đối với bệnh nhân không điều trị dự phòng bằng thuốc kháng virus so với 3% đối với bệnh nhân được điều trị dự phòng bằng thuốc kháng virus.

U lympho tế bào vò: Dự phòng bằng thuốc kháng virus được dùng cho 137 trong số 240 bệnh nhân (57%) trong nhóm VcR-CAP. Tỷ lệ mắc Herpes zoster trong số các bệnh nhân trong nhóm VcR-CAP là 10,7% đối với bệnh nhân không điều trị dự phòng bằng thuốc kháng virus so với 3,6% đối với bệnh nhân điều trị dự phòng bằng thuốc kháng virus (xem *Cảnh báo và thận trọng*).

Tái hoạt hóa và nhiễm virus viêm gan B (HBV)

U lympho tế bào vò: Nhiễm HBV với kết cục tử vong xuất hiện ở 0,8% (n=2) bệnh nhân trong nhóm điều trị không dùng bortezomib (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone; R-CHOP) và 0,4% (n = 1) các bệnh nhân dùng bortezomib phối hợp với rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, và prednisone (VcR-CAP). Tỷ lệ chung nhiễm virus viêm gan B cũng tương tự ở những bệnh nhân được điều trị bằng VcR-CAP hoặc với R-CHOP (lần lượt là 0,8% so với 1,2%).

Bệnh lý thần kinh ngoại biên trong phác đồ phối hợp

Đa u tủy: Trong các thử nghiệm với bortezomib được điều trị như là một thuốc điều trị tấn công phối hợp với dexamethasone (nghiên cứu IFM-2005-01) và dexamethasone-thalidomide (nghiên cứu MMY-3010), tỷ lệ mắc bệnh lý thần kinh ngoại biên trong phác đồ phối hợp được trình bày trong *Bảng 9*.

- xem *Bảng 9*.

Bảng 9: Tỷ lệ mắc bệnh lý thần kinh ngoại biên trong điều trị tấn công theo mức độ độc tính và ngừng điều trị do bệnh lý thần kinh ngoại biên.

	IFM-2005-01		MMY-3010	
	VDDx	BDx	TDx	BTDX
	(N=239)	(N=239)	(N=126)	(N=130)
Tỷ lệ mắc PN (%)				
Tất cả các độ PN	3	15	12	45
≥ Độ 2 PN	1	10	2	31
≥ Độ 3 PN	<1	5	0	5
Ngừng điều trị do PN (%)	<1	2	1	5
VDDx=vincristine, doxorubicin, dexamethasone; BDx=bortezomib, dexamethasone; TDx=thalidomide, dexamethasone; BTDX=bortezomib, thalidomide, dexamethasone; PN=bệnh thần kinh ngoại vi				

Lưu ý: Bệnh lý thần kinh ngoại biên (PN) bao gồm các thuật ngữ được ưu tiên: bệnh lý thần kinh ngoại biên, bệnh lý thần kinh vận động ngoại biên, bệnh lý thần kinh cảm giác ngoại biên và bệnh lý đa dây thần kinh.

U lympho tế bào vò:

Trong nghiên cứu LYM-3002, bortezomib được dùng với rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin và prednisone (R-CAP), tỷ lệ mắc bệnh lý thần kinh ngoại biên trong phác đồ phối hợp được trình bày trong Bảng 10:

- xem Bảng 10.

Bảng 10: Tỷ lệ mắc bệnh lý thần kinh ngoại biên trong nghiên cứu LYM-3002 theo độc tính và ngừng điều trị do bệnh lý thần kinh ngoại biên

	BR-CAP (N=240)	R-CHOP (N=242)
Tỷ lệ mắc PN (%)		
Tất cả các độ PN	30	29
≥ Độ 2 PN	18	9
≥ Độ 3 PN	8	4
Ngừng điều trị do PN (%)	2	< 1
BR-CAP= bortezomib, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin và prednisone; R-CHOP= rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine và prednisone; PN=bệnh lý thần kinh ngoại biên		
Bệnh lý thần kinh ngoại biên bao gồm các thuật ngữ: bệnh lý thần kinh cảm giác ngoại vi, bệnh lý thần kinh ngoại biên, bệnh lý thần kinh cảm giác- vận động ngoại biên.		

Bệnh nhân MCL cao tuổi

42,9% bệnh nhân trong nhóm VcR-CAP trong độ tuổi 65-74 tuổi và 10,4% bệnh nhân ≥ 75 tuổi. Mặc dù ở bệnh nhân ≥ 75 tuổi, cả VcR-CAP và R-CHOP đều kém dung nạp hơn, tỷ lệ biến cố bất lợi nghiêm trọng ở nhóm VcR-CAP là 68%, so với 42% ở nhóm R-CHOP.

Khác biệt đáng chú ý trong dữ liệu an toàn của bortezomib tiêm dưới da so với tiêm tĩnh mạch khi đơn trị liệu

Trong một nghiên cứu pha III, những bệnh nhân dùng bortezomib tiêm dưới da so với tiêm tĩnh mạch, tỷ lệ chung về phản ứng ngoại ý liên quan đến điều trị ở Độ ≥ 3 là thấp hơn 13%, và tỷ lệ ngừng điều trị BORTEZOMIB là thấp hơn 5%. Tỷ lệ chung về tiêu chảy, đau dạ dày ruột và đau bụng, suy nhược cơ thể, nhiễm khuẩn đường hô hấp trên và bệnh lý thần kinh ngoại biên là thấp hơn 12% - 15% ở nhóm tiêm dưới da so với nhóm tiêm tĩnh mạch. Ngoài ra tỷ lệ bệnh lý thần kinh ngoại biên ở Độ ≥ 3 là thấp hơn 10% và tỷ lệ ngừng thuốc do bệnh lý thần kinh ngoại biên thấp hơn 8% ở nhóm tiêm dưới da so với nhóm tiêm tĩnh mạch.

6% bệnh nhân có phản ứng bất lợi tại chỗ tiêm dưới da, phần lớn là đỏ da. Các trường hợp hồi phục trung bình trong 6 ngày, cần điều chỉnh liều trên hai bệnh nhân. Hai bệnh nhân (1%) có phản ứng nghiêm trọng; 1 trường hợp bị ngứa và 1 trường hợp đỏ da.

Tỷ lệ tử vong khi điều trị ở nhóm tiêm dưới da là 5% và ở nhóm tiêm tĩnh mạch là 7%. Tỷ lệ tử vong do "bệnh tiến triển" ở nhóm tiêm dưới da là 18% và ở nhóm tiêm tĩnh mạch là 9%.

Điều trị lại cho bệnh nhân đa u tủy tái phát

Trong một nghiên cứu với bortezomib được điều trị lại cho 130 bệnh nhân đa u tủy tái phát, những người trước đây có ít nhất đáp ứng một phần với phác đồ có chứa bortezomib, các biến cố bất lợi thường gặp

nhất ở tất cả các mức độ, xảy ra ít nhất ở 25% số bệnh nhân là giảm tiểu cầu (55%), bệnh lý thần kinh (40%), thiếu máu (37%), tiêu chảy (35%) và táo bón (28%). Bệnh lý thần kinh ngoại biên tất cả mức độ và độ ≥ 3 được ghi nhận lần lượt ở 40% và 8,5% số bệnh nhân.

Thông báo cho bác sĩ, được悉 những tác dụng không mong muốn gặp phải khi dùng thuốc.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Ở các bệnh nhân, dùng quá liều gấp đôi liều khuyến cáo có liên quan đến hạ huyết áp có triệu chứng và giảm tiểu cầu cấp dẫn đến tử vong. Đối với các nghiên cứu tiền lâm sàng về an toàn trên tim mạch xem phần *An toàn tiền lâm sàng*.

Chưa có thuốc giải độc đặc hiệu cho trường hợp quá liều bortezomib. Trong trường hợp dùng quá liều, cần theo dõi các dấu hiệu sinh tồn của bệnh nhân và chăm sóc hỗ trợ thích hợp để duy trì huyết áp (như truyền dịch, các thuốc tăng huyết áp và/hoặc các thuốc tăng co bóp cơ tim) và nhiệt độ cơ thể (xem phần *Liều dùng & Các dùng và Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*)

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc chống ung thư, các thuốc chống ung thư khác

Mã ATC: L01XG01

Cơ chế tác dụng

Bortezomib là một chất ức chế proteasome. Thuốc được thiết kế đặc biệt để ức chế hoạt tính kiểu-chymotrypsin của proteasome 26S trong tế bào động vật có vú. Proteasome 26S là một phức hợp protein lớn gây tiêu hủy các protein được ubiquitin hóa. Con đường proteasome - ubiquitin đóng vai trò thiết yếu trong việc điều hòa số lượng các protein cụ thể, do đó duy trì ổn định nội môi trong tế bào. Ức chế proteasome 26S làm ngăn ngừa sự ly giải các protein đích này và ảnh hưởng đến nhiều đồng thác tín hiệu bên trong tế bào, cuối cùng dẫn đến chết tế bào ung thư.

Bortezomib có tính chọn lọc cao với proteasome. Ở nồng độ 10 μM , bortezomib không ức chế bất kỳ loại receptor và protease nào trên một phổ rộng các loại được sàng lọc và tác dụng trên proteasome chọn lọc hơn 1.500 lần so với enzyme ưu tiên tiếp theo của thuốc. Động học của quá trình ức chế proteasome đã được đánh giá *in vitro*, và cho thấy bortezomib tách ra khỏi proteasome với $t_{1/2}$ là 20 phút, do đó chứng minh sự ức chế proteasome bởi bortezomib là có thể hồi phục.

Sự ức chế proteasome qua trung gian của bortezomib ảnh hưởng đến các tế bào ung thư bằng nhiều cách, bao gồm nhưng không giới hạn, trong việc thay đổi các protein điều hòa, là những protein điều khiển tiến triển của chu trình tế bào và hoạt hóa yếu tố nhân kappa B (NF- κB). Ức chế proteasome dẫn đến việc ngừng chu trình tế bào và chết tế bào theo chương trình (apoptosis). NF- κB là một yếu tố sao mã mà sự hoạt hóa yếu tố này là cần thiết trên nhiều phương diện của quá trình sinh khối u, bao gồm sự tăng trưởng và sống còn của tế bào, sự hình thành mạch máu, sự tương tác tế bào - tế bào và sự di căn. Trong u tủy xương, bortezomib ảnh hưởng đến khả năng các tế bào u tủy xương tương tác với vi môi trường ở tủy xương.

Các thí nghiệm đã chứng minh rằng bortezomib có độc tính với nhiều loại tế bào ung thư và so với các tế bào bình thường, các tế bào ung thư này nhạy cảm hơn với tác dụng ức chế proteasome dẫn đến chết

tế bào theo chương trình. Bortezomib làm giảm sự phát triển khối u *in vivo* ở nhiều mô hình tiền lâm sàng trên khối u, bao gồm đa u tủy xương.

Dữ liệu từ các mô hình thực nghiệm *in vitro*, *ex-vivo* và trên động vật với bortezomib cho thấy rằng thuốc làm tăng biệt hóa và hoạt động của tế bào tạo xương và ức chế chức năng tế bào hủy xương. Những tác dụng này đã được quan sát ở những bệnh nhân đa u tủy xương bị ảnh hưởng bởi một tình trạng hủy xương bệnh lý tiến triển và được điều trị với bortezomib.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Sau khi tiêm tĩnh mạch nhanh với liều 1,0 mg/m² và 1,3 mg/m² cho 11 bệnh nhân đa u tủy và độ thanh thải creatinine lớn hơn 50 mL/phút, nồng độ tối đa trung bình trong huyết tương của liều đầu tiên bortezomib tương ứng là 57 và 112 ng/mL. Trong các liều tiếp theo, nồng độ tối đa trung bình trong huyết tương quan sát thấy dao động từ 67 đến 106 ng/mL đối với liều 1,0 mg/m² và 89 đến 120 ng/mL đối với liều 1,3 mg/m².

Sau khi tiêm tĩnh mạch nhanh hoặc tiêm dưới da liều 1,3 mg/m² cho bệnh nhân đa u tủy (n = 14 cho nhóm tiêm tĩnh mạch, n = 17 cho nhóm tiêm dưới da), tổng nồng độ toàn thân sau liều lặp lại (AUC_{last}) là tương tự khi tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm dưới da. C_{max} sau khi tiêm dưới da (20,4 ng/mL) là thấp hơn so với tiêm tĩnh mạch (223 ng/mL). Tỷ lệ phân bố biểu kiến trung bình là 0,99 và khoảng tin cậy 90% là 80,18%-122,80%.

Phân bố

Thể tích phân bố trung bình (V_d) của bortezomib dao động từ 1659 L đến 3294 L sau khi tiêm tĩnh mạch đơn liều hoặc liều lặp lại 1,0 mg/m² hoặc 1,3 mg/m² cho bệnh nhân đa u tủy. Điều này gợi ý rằng bortezomib phân bố rộng rãi vào các mô ngoại vi. Trong dải nồng độ bortezomib từ 0,01 đến 1,0 µg/mL, sự liên kết protein *in vitro* trung bình là 82,9% trong huyết tương người. Tỷ lệ bortezomib gắn với protein huyết tương không phụ thuộc vào nồng độ.

Chuyển dạng sinh học

Các nghiên cứu *in vitro* với microsome gan người và các phân typ enzym cytochrome P450 được biểu hiện cDNA của người cho thấy bortezomib được chuyển hóa chủ yếu bằng cách oxy hoá thông qua các enzyme cytochrome P450, 3A4, 2C19 và 1A2. Con đường chuyển hóa chính là deboron để tạo thành hai chất chuyển hóa deboron hóa mà những chất này sau đó được hydroxyl hóa thành nhiều chất chuyển hóa. Các chất chuyển hóa bortezomib deboron hóa không có hoạt tính ức chế proteasome 26S.

Thải trừ

Thời gian bán thải trung bình (t_{1/2}) của bortezomib khi dùng đa liều dao động từ 40-193 giờ. Bortezomib được thải trừ nhanh hơn sau liều đầu tiên so với những liều tiếp theo. Thanh thải toàn bộ là 102 và 112 L/giờ sau liều đầu tiên lần lượt ở các mức liều 1,0 mg/m² và 1,3 mg/m² và dao động tương ứng trong khoảng từ 15 đến 32 L/giờ và 18 đến 32 L/giờ sau khi dùng đa liều 1,0 mg/m² và 1,3 mg/m².

Các quần thể bệnh nhân đặc biệt

Suy gan: Tác dụng của tình trạng suy gan đối với dược động học của bortezomib đã được đánh giá trong một nghiên cứu pha I trong chu kỳ điều trị đầu tiên, bao gồm 61 bệnh nhân chủ yếu bị các khối u rắn và có các mức độ suy gan khác nhau ở các liều bortezomib từ 0,5 đến 1,3 mg/m².

Khi so sánh với những bệnh nhân có chức năng gan bình thường, suy gan nhẹ không làm thay đổi AUC chuẩn hóa theo liều của bortezomib. Tuy nhiên, các giá trị AUC trung bình chuẩn hóa theo liều đã tăng lên khoảng 60% ở những bệnh nhân suy gan mức độ trung bình hoặc nặng. Khuyến cáo liều khởi đầu

thấp hơn ở những bệnh nhân suy gan mức độ trung bình hoặc nặng, và những bệnh nhân này cần được theo dõi chặt chẽ (xem *Liều dùng và cách dùng*, Bảng 6).

Suy thận: Một nghiên cứu được động học đã được thực hiện ở những bệnh nhân có mức độ suy thận khác nhau, được phân loại theo các giá trị thanh thải creatinine (CrCl) của họ vào các nhóm sau: Bình thường ($\text{CrCl} \geq 60 \text{ mL/phút/1,73 m}^2$, $n = 12$), Suy thận nhẹ ($\text{CrCl} = 40\text{-}59 \text{ mL/phút/1,73 m}^2$, $n = 10$), Suy thận trung bình ($\text{CrCl} = 20\text{-}39 \text{ mL/phút/1,73 m}^2$, $n = 9$) và Suy thận nặng ($\text{CrCl} < 20 \text{ mL/phút/1,73 m}^2$, $n = 3$). Một nhóm bệnh nhân thẩm phân thận đã được dùng thuốc sau khi thẩm phân thận cũng được đưa vào nghiên cứu ($n = 8$). Bệnh nhân được dùng các liều tiêm tĩnh mạch từ 0,7 đến 1,3 mg/m² của VELCADE hai lần mỗi tuần. Nồng độ của bortezomib (AUC và C_{max} chuẩn hóa theo liều) là tương tự giữa tất cả các nhóm (xem *Liều dùng và cách dùng*).

Tuổi: Được động học của bortezomib được mô tả sau khi dùng tiêm tĩnh mạch liều 1,3 mg/m² hai lần mỗi tuần cho 104 bệnh nhân nhi (từ 2-16 tuổi) mắc bệnh lơ xê mi dòng lympho cấp tính (ALL) hoặc bệnh lơ xê mi dòng tủy cấp tính (AML). Dựa trên phân tích được động học quần thể, thanh thải của bortezomib tăng lên khi diện tích bề mặt cơ thể (BSA) tăng lên. Các giá trị trung bình của thanh thải (%CV) là 7,79 (25%) L/giờ/m², thể tích phân bố ở trạng thái ổn định là 834 (39%) L/m² và thời gian bán thải là 100 (44%) giờ. Sau khi hiệu chỉnh theo BSA, các đặc điểm nhân khẩu học khác như tuổi, cân nặng và giới tính không ảnh hưởng đáng kể về mặt lâm sàng đối với thanh thải của bortezomib. Thanh thải chuẩn hóa theo BSA của bortezomib ở bệnh nhân trẻ em cũng tương tự như ở người lớn.

An toàn tiền lâm sàng

Bortezomib có kết quả dương tính với tác dụng gây đột biến nhiễm sắc thể (sai lệch về cấu trúc nhiễm sắc thể) trong thử nghiệm sai lệch nhiễm sắc thể in vitro sử dụng tế bào trứng của chuột lang hamster Trung Quốc (Chinese hamster ovary -CHO) ở nồng độ thấp 3,125 µg/mL, là nồng độ thấp nhất được đánh giá. Bortezomib không có độc tính trên gen khi được đánh giá trong thử nghiệm gây đột biến in vitro (thử nghiệm Ames) và thử nghiệm vi nhân in vivo ở chuột nhắt.

Các nghiên cứu độc tính trên sự phát triển ở chuột cống và thỏ cho thấy phôi thai chết ở liều có độc tính trên động vật mẹ, nhưng không có độc tính phôi - thai trực tiếp ở liều dưới liều có độc tính trên con mẹ. Các nghiên cứu về khả năng sinh sản chưa được thực hiện nhưng đánh giá các mô sinh sản đã được thực hiện trong các nghiên cứu độc tính chung. Trong nghiên cứu ở chuột cống kéo dài 6 tháng, đã quan sát thấy các tác dụng thoái hóa ở cả tinh hoàn và buồng trứng. Do đó, có thể bortezomib có tác dụng tiềm tàng đến khả năng sinh sản ở cả nam giới hay nữ giới. Các nghiên cứu về sự phát triển ở giai đoạn trong và sau sinh chưa được tiến hành.

Trong các nghiên cứu độc tính chung đa chu kỳ được thực hiện ở chuột cống và khỉ, các cơ quan đích chủ yếu bao gồm đường tiêu hóa, dẫn đến nôn và/hoặc tiêu chảy; các mô tạo máu và bạch huyết, dẫn đến giảm các tế bào máu ngoại biên, teo mô bạch huyết và giảm tế bào tạo máu tủy xương; bệnh lý thần kinh ngoại biên (quan sát thấy ở khỉ, chuột nhắt và chó) liên quan đến các sợi trục thần kinh cảm giác; và những thay đổi nhẹ ở thận. Tất cả các cơ quan đích này đều đã phục hồi một phần hoặc hoàn toàn sau khi ngừng điều trị.

Dựa trên các nghiên cứu trên động vật, sự xâm nhập, nếu có, của bortezomib qua hàng rào máu não dường như bị giới hạn và mối liên quan đến người là chưa rõ.

Các nghiên cứu được lý học an toàn trên tim mạch ở khỉ và chó cho thấy các liều tiêm tĩnh mạch cao khoảng 2-3 lần so với liều được khuyến cáo trên lâm sàng tính theo mg/m², có liên quan đến tăng nhịp tim, giảm sức co bóp, hạ huyết áp và tử vong. Ở chó, sự giảm co bóp tim và hạ huyết áp đã đáp ứng với sự can thiệp cấp tính bằng các thuốc hướng cơ tim dương tính hoặc các thuốc làm tăng huyết áp. Hơn nữa, trong nghiên cứu trên chó, quan sát thấy tăng nhẹ về khoảng QT hiệu chỉnh

Quy cách đóng gói: Hộp 1 lọ

Điều kiện bảo quản: Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng.

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất. Không dùng thuốc sau ngày hết hạn được ghi trên bao bì.

Dung dịch thuốc sau khi pha phải được dùng trong vòng 8 giờ khi được bảo quản ở nhiệt độ phòng và tránh tiếp xúc với ánh sáng trong phòng.

Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc: Nhà sản xuất

Tên và địa chỉ của nhà sản xuất:

Hetero Labs Limited,

Unit – VI, Sy. No. 410-411, TSIC Formulation SEZ, Polepally village, Jadcherla Mandal, Mahaboobnagar District, Telangana State, Ấn-Độ.

