https://trungtamthuoc.com/

Rx

IRINOL 40 mg/2 ml
IRINOL 100 mg/5 ml

Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo:

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Để xa tầm tay trẻ em.

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

THUỐC ĐỘC

1. Thành phần công thức thuốc:

Thành phần hoạt chất:

IRINOL 40 mg/2 ml: Mỗi lọ 2 ml chứa: Irinotecan hydroclorid trihydrat 40 mg.

IRINOL 100 mg/5 ml: Mỗi lọ 5 ml chứa: Irinotecan hydroclorid trihydrat 100 mg.

Thành phần tá dược: Sorbitol, natri hydroxide, lactic acid, nước pha tiêm.

2. Dạng bào chế: Dung dịch đậm đặc để pha dung dịch tiêm truyền.

Mô tả đặc điểm thuốc: Dung dịch trong suốt, không màu đến hơi vàng, về cơ bản không có các tiểu phân nhìn thấy được.

3. Chỉ định

Irinotecan được chỉ định để điều trị cho bệnh nhân ung thư ruột kết - trực tràng tiến triển:

- Phối hợp với 5-fluorouracil và acid folinic ở bệnh nhân ung thư ruột kết - trực tràng tiến triển chưa hóa trị liệu trước đó,
- Là liệu pháp đơn trị liệu cho bệnh nhân không thành công với phác đồ điều trị chứa 5-fluorouracil đã thiết lập.

Irinotecan phối hợp với cetuximab được chỉ định điều trị cho bệnh nhân bị ung thư ruột kết - trực tràng di căn với gen KRAS wild-type, có biểu hiện của thụ thể yếu tố tăng sinh biểu bì (EGFR - epidermal growth factor receptor), chưa được điều trị ung thư di căn trước đó hoặc sau khi thất bại với liệu pháp thuốc gây độc tế bào chứa irinotecan.

Irinotecan phối hợp với 5-fluorouracil, acid folinic và bevacizumab được chỉ định điều trị đầu tay cho bệnh nhân ung thư biểu mô ruột kết hoặc trực tràng di căn.

Irinotecan phối hợp với capecitabin, có hoặc không có bevacizumab để điều trị đầu tay cho bệnh nhân ung thư biểu mô ruột kết - trực tràng di căn.

4. Liều dùng – Cách dùng

Chỉ dùng thuốc cho người lớn. Dung dịch tiêm truyền irinotecan nên được truyền vào tĩnh mạch ngoại biên hoặc trung tâm.

Liều dùng khuyến nghị

Trong điều trị đơn độc (cho bệnh nhân đã được điều trị trước đó): Liều khuyến nghị của irinotecan là 350 mg/m^2 dùng qua đường truyền tĩnh mạch trong khoảng thời gian từ 30 đến 90 phút, ba tuần một lần.

Trong điều trị phối hợp (cho bệnh nhân chưa được điều trị trước đó): Sự an toàn và hiệu quả của irinotecan khi phối hợp với 5-fluorouracil (5FU) và acid folinic (FA) đã được đánh giá qua liệu

https://trungtamthuoc.com/

trình điều trị sau đây:

- Irinotecan phối hợp với 5FU/FA trong liệu trình dùng thuốc 2 tuần một lần.

Liều khuyến nghị của irinotecan là 180 mg/m^2 dùng 2 tuần một lần qua đường truyền tĩnh mạch trong khoảng thời gian từ 30 đến 90 phút, sau đó truyền acid folinic và 5-fluorouracil.

Để biết liều lượng và cách dùng của cetuximab dùng đồng thời, tham khảo thông tin kê toa của cetuximab.

Thông thường, liều irinotecan được dùng tương tự như liều đã dùng trong chu kỳ cuối cùng của phác đồ chứa irinotecan trước đó. Irinotecan chỉ được dùng sớm hơn 1 giờ sau khi kết thúc truyền cetuximab.

Để biết liều lượng và cách dùng của bevacizumab, tham khảo thông tin kê toa của bevacizumab.

Để biết liều lượng và cách dùng khi phối hợp với capecitabin, xem mục **Đặc tính dược lực học** và tham khảo các thông tin thích hợp trong thông tin kê toa của capecitabin.

Điều chỉnh liều

Irinotecan nên được dùng sau khi tất cả các tác dụng không mong muốn hồi phục về đến cấp 0 hoặc 1 theo phân loại của NCI-CTC (Tiêu chuẩn về Độc tính Chung của Viện Ung thư Quốc gia Úc) và khi tình trạng tiêu chảy liên quan đến điều trị đã được giải quyết hoàn toàn.

Khi bắt đầu liệu pháp điều trị tiếp theo, liều irinotecan, và 5FU nếu dùng, nên được giảm theo cấp xấu nhất của tác dụng không mong muốn quan sát thấy trong lần tiêm truyền trước. Nên điều trị chậm lại từ 1 đến 2 tuần để hồi phục từ các tác dụng không mong muốn liên quan đến điều trị.

Với các tác dụng không mong muốn sau đây nên giảm liều từ 15 đến 20% irinotecan và/hoặc 5FU nếu cần:

- Độc tính về huyết học (giảm bạch cầu trung tính cấp 4, giảm bạch cầu trung tính kèm sốt (giảm bạch cầu trung tính cấp 3 - 4 và sốt cấp 2 - 4), giảm tiểu cầu và giảm bạch cầu (cấp 4),
- Độc tính không phải huyết học (cấp 3 - 4).

Khuyến nghị sửa đổi liều cetuximab khi dùng kết hợp với irinotecan phải tuân theo thông tin thông tin kê toa của cetuximab.

Kết hợp với capecitabin cho bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên, nên giảm liều capecitabin khởi đầu xuống 800 mg/m^2 hai lần mỗi ngày theo thông tin kê toa của capecitabin. Tham khảo khuyến nghị sửa đổi liều trong phác đồ điều trị kết hợp được cung cấp trong thông tin kê toa của capecitabin.

Khoảng thời gian điều trị

Nên tiếp tục điều trị bằng irinotecan đến khi bệnh đạt được mức tiến triển mục tiêu hoặc có độc tính không thể dung nạp đ ược

Các nhóm đặc biệt

Bệnh nhân bị suy chức năng gan: Trong điều trị đơn độc: Nồng độ bilirubin huyết (lên đến 3 lần giới hạn trên của phạm vi bình thường (UNL)) ở bệnh nhân có tình trạng hoạt động ≤ 2, nên xác định liều irinotecan khởi đầu. Ở những bệnh nhân bị tăng bilirubin huyết và thời gian prothrombin nhiều hơn 50%, độ thanh thải irinotecan giảm và do đó nguy cơ nhiễm độc huyết tăng lên. Do đó nên tiến hành theo dõi hàng tuần công thức máu trong nhóm bệnh nhân này.

- Ở bệnh nhân có bilirubin lên đến 1,5 lần giới hạn trên của phạm vi bình thường (ULN), liều irinotecan khuyến nghị là 350 mg/m^2,
- Ở bệnh nhân có bilirubin từ 1,5 đến 3 lần ULN, liều irinotecan khuyến nghị là 200 mg/m^2,
- Bệnh nhân có bilirubin vượt quá 3 lần ULN không nên được điều trị bằng irinotecan.

Không có sẵn dữ liệu ở bệnh nhân bị suy gan được điều trị bằng irinotecan trong liệu pháp điều

https://trungtamthuoc.com/

trị phối hợp.

Bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận: Irinotecan không được khuyến cáo sử dụng ở bệnh nhân bị suy chức năng thận, do các nghiên cứu trong nhóm này chưa được thực hiện.

Người cao tuổi: Chưa thực hiện nghiên cứu dược động học cụ thể ở người cao tuổi. Tuy nhiên, liều dùng nên được chọn lựa cẩn thận trong nhóm này do tần suất giảm chức năng sinh học của họ cao hơn. Nhóm này phải được giám sát chặt chẽ hơn.

Cảnh báo đặc biệt trong thải bỏ và các quy trình xử lý khác

Cũng như những thuốc chống ung thư khác, irinotecan phải được pha chế và xử lý một cách thận trọng. Cần sử dụng kính, mặt nạ và găng tay khi thao tác. Nếu dung dịch thuốc irinotecan hoặc dung dịch tiêm truyền tiếp xúc với da, cần rửa sạch da ngay lập tức và kỹ bằng xà phòng và nước. Nếu thuốc irinotecan hoặc dung dịch tiêm truyền tiếp xúc với niêm mạc, phải rửa ngay với nước.

Pha thuốc để tiêm truyền qua tĩnh mạch

Như với bất kỳ loại thuốc tiêm nào khác, dung dịch irinotecan phải được pha trong điều kiện vô trùng.

Nếu quan sát thấy bất kỳ kết tủa nào trong lọ hoặc sau khi pha loãng, sản phẩm cần được loại bỏ theo quy trình tiêu chuẩn cho các chất gây độc tế bào.

Dùng kỹ thuật vô trùng, rút lượng dung dịch irinotecan cần dùng ra từ lọ bằng ống tiêm đã hiệu chuẩn và tiêm vào túi hoặc chai truyền 250 mL chứa dung dịch natri clorid 0,9% hoặc dung dịch glucose 5%. Sau đó, trộn đều dung dịch tiêm truyền bằng cách xoay vòng bằng tay.

Thải bỏ

Tất cả các vật liệu được sử dụng để pha loãng và truyền thuốc phải được thải bỏ theo quy trình tiêu chuẩn của bệnh viện áp dụng cho chất gây độc tế bào.

5. Chống chỉ định

- Bệnh viêm ruột mạn tính và/hoặc tắc ruột.
- Tiền sử có phản ứng quá mẫn nghiêm trọng với irinotecan hydroclorid trihydrat hoặc một trong các tá dược của thuốc.
- Phụ nữ cho con bú.
- Bilirubin > 3 lần giới hạn trên của phạm vi bình thường.
- Suy tủy xương nặng.
- Tình trạng hoạt động WHO > 2.
- Sử dụng đồng thời với St John's Wort.

Để biết thêm thông tin chống chỉ định của cetuximab hoặc bevacizumab hoặc capecitabin, tham khảo thông tin kê toa của các sản phẩm này.

6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Việc sử dụng irinotecan chỉ nên hạn chế ở các đơn vị chuyên về hóa trị liệu các chất gây độc tế bào và chỉ nên được dùng dưới sự giám sát của một bác sĩ đủ năng lực trong việc sử dụng hóa trị liệu chống ung thư.

Do tính chất và tỷ lệ tác dụng không mong muốn, irinotecan sẽ chỉ được kê đơn trong các trường hợp sau đây sau khi cân nhắc những lợi ích dự kiến mang lại vượt trội so với các nguy cơ có thể có khi trị liệu:

- Ở bệnh nhân có một yếu tố nguy cơ, đặc biệt là những người có tình trạng hoạt động WHO = 2.

https://trungtamthuoc.com/

- Trong một số ít trường hợp hiếm gặp khi mà bệnh nhân dường như không theo được những chỉ dẫn kiểm soát các tác dụng không mong muốn (cần điều trị tiêu chảy ngay lập tức và kéo dài kết hợp uống/truyền nhiều nước khi bắt đầu xuất hiện tiêu chảy muộn). Khuyến cáo cần có giám sát chặt chẽ tại bệnh viện cho các bệnh nhân này.

Khi sử dụng trong điều trị đơn độc, irinotecan thường được kê đơn với liệu trình dùng 3 tuần một lần. Tuy nhiên, liệu trình dùng hàng tuần có thể được cân nhắc ở bệnh nhân cần theo dõi chặt chẽ hơn hoặc bệnh nhân có nguy cơ giảm bạch cầu trung tính nghiêm trọng.

Tiêu chảy muộn

Bệnh nhân cần được cho biết về nguy cơ bị tiêu chảy muộn xảy ra sau hơn 24 giờ sau khi dùng irinotecan và vào bất cứ lúc nào trước chu kỳ tiếp theo. Trong điều trị đơn độc, thời gian trung bình của tình trạng bắt đầu đi phân lỏng đầu tiên là vào ngày thứ 5 sau khi truyền irinotecan. Bệnh nhân phải nhanh chóng thông báo cho bác sĩ của họ khi bị tiêu chảy và bắt đầu điều trị thích hợp ngay lập tức.

Bệnh nhân có nguy cơ tiêu chảy tăng là những người đã được xạ trị bụng/chậu trước đó, những người đã bị tăng bạch cầu từ ban đầu, những người có tình trạng hoạt động ≥ 2 và phụ nữ. Nếu không được điều trị thích hợp, tiêu chảy có thể đe dọa tính mạng, đặc biệt là nếu bệnh nhân đồng thời cũng bị giảm bạch cầu trung tính.

Ngay sau lần đi phân lỏng đầu tiên, bệnh nhân nên bắt đầu uống một lượng lớn đồ uống có chứa chất điện giải và thực hiện ngay lập tức liệu pháp điều trị tiêu chảy/thích hợp. Biện pháp điều trị tiêu chảy này phải được chỉ định bởi khoa phòng đã cho dùng irinotecan. Sau khi xuất viện, cần cấp cho bệnh nhân các thuốc theo đơn để họ có thể điều trị tiêu chảy ngay khi bị. Ngoài ra, họ phải thông báo cho bác sĩ của họ hoặc khoa cho dùng irinotecan khi/nếu bị tiêu chảy.

Biện pháp điều trị tiêu chảy hiện đang được khuyến cáo là sử dụng liều loperamid cao (4 mg cho lần uống đầu tiên và 2 mg sau mỗi 2 giờ). Nên tiếp tục liệu pháp điều trị này trong 12 giờ sau lần đi phân lỏng cuối cùng và không nên điều chỉnh. Trong mọi trường hợp loperamid không nên được dùng hơn 48 giờ liên tục ở những liều điều trị này, và cũng không nên dùng ít hơn 12 giờ do nguy cơ bị liệt ruột.

Ngoài điều trị chống tiêu chảy, nên dùng một kháng sinh phổ rộng dự phòng, khi tiêu chảy có liên quan với giảm bạch cầu trung tính nghiêm trọng (lượng bạch cầu trung tính < 500 tế bào/mm^3).

Ngoài điều trị bằng kháng sinh, khuyến cáo bệnh nhân nhập viện để kiểm soát tiêu chảy, trong các trường hợp sau đây:

- Tiêu chảy kết hợp với sốt,
- Tiêu chảy nặng (cần truyền nước qua đường tĩnh mạch),
- Tiêu chảy kéo dài hơn 48 giờ sau khi bắt đầu điều trị bằng loperamid liều cao.

Không nên dùng loperamid để dự phòng, ngay cả ở bệnh nhân từng bị tiêu chảy muộn trong các chu kỳ trước đó.

Ở bệnh nhân bị tiêu chảy nặng, nên giảm liều ở các chu kỳ tiếp theo.

Huyết học

Trong các nghiên cứu lâm sàng, tần suất giảm bạch cầu trung tính cấp 3 và 4 theo NCI CTC cao hơn rõ ràng ở bệnh nhân được xạ trị vùng chậu/bụng trước đó so với những người đã không được xạ trị. Bệnh nhân có tổng nồng độ bilirubin trong huyết thanh ở thời điểm ban đầu là 1,0 mg/dL hoặc cao hơn cũng có khả năng cao hơn đáng kể bị giảm bạch cầu trung tính cấp 3 và 4 trong chu kỳ đầu tiên so với những người có nồng độ bilirubin thấp hơn 1,0 mg/dL.

Nên theo dõi hàng tuần công thức máu toàn phần trong quá trình điều trị bằng irinotecan. Bệnh

https://trungtamthuoc.com/

nhân cần phải được biết nguy cơ giảm bạch cầu trung tính và sốt. Giảm bạch cầu trung tính kèm sốt (nhiệt độ > 38°C và lượng bạch cầu trung tính ≤ 1.000 tế bào/mm^3) nên được điều trị khẩn cấp tại bệnh viện bằng kháng sinh phổ rộng qua đường tĩnh mạch.

Ở bệnh nhân có các phản ứng huyết học nặng, nên giảm liều dùng cho lần dùng tiếp theo.

Nguy cơ nhiễm trùng và nhiễm độc máu tăng ở bệnh nhân bị tiêu chảy nặng. Ở bệnh nhân bị tiêu chảy nặng, nên kiểm tra công thức máu toàn phần.

Suy gan

Nên thực hiện xét nghiệm chức năng gan lúc ban đầu và trước mỗi chu kỳ.

Nên theo dõi hàng tuần công thức máu toàn phần ở bệnh nhân có bilirubin từ 1,5 đến 3 lần ULN, do giảm độ thanh thải irinotecan và do đó tăng nguy cơ nhiễm độc máu trong nhóm này. Với bệnh nhân có bilirubin > 3 lần ULN.

Buồn nôn và nôn

Nên điều trị dự phòng bằng thuốc chống nôn trước mỗi lần điều trị bằng irinotecan. Buồn nôn và nôn đã được báo cáo thường xuyên. Bệnh nhân bị nôn kèm tiêu chảy muộn cần phải nhập viện càng sớm càng tốt để điều trị.

Hội chứng cholinergic cấp

Nếu xảy ra hội chứng cholinergic cấp tính (được xác định gồm tiêu chảy sớm và nhiều dấu hiệu và các triệu chứng khác nhau như vã mồ hôi, đau quặn bụng, co đồng tử và tiết nước bọt), nên cho dùng atropin sulphat (0,25 mg tiêm dưới da) trừ khi bị chống chỉ định trên lâm sàng.

Có thể quan sát thấy những triệu chứng này trong hoặc ngay sau khi truyền irinotecan, các triệu chứng này được cho là có liên quan đến hoạt tính kháng cholinesterase của chất gốc irinotecan, và được cho là sẽ xảy ra thường xuyên hơn với các liều irinotecan cao hơn.

Cần thận trọng ở bệnh nhân bị hen suyễn. Ở bệnh nhân bị hội chứng cholinergic nặng và cấp tính, nên sử dụng atropin sulphat dự phòng với các liều irinotecan tiếp theo.

Rối loạn hô hấp

Bệnh phổi kẽ xuất hiện dưới dạng thâm nhiễm phổi không hay xảy ra trong điều trị bằng irinotecan. Bệnh phổi kẽ có thể gây tử vong. Các yếu tố nguy cơ có thể liên quan tới sự tiến triển của bệnh phổi kẽ bao gồm việc sử dụng các loại thuốc nhiễm độc phổi, xạ trị và các yếu tố kích thích khuẩn lạc. Bệnh nhân có yếu tố nguy cơ cần được theo dõi chặt chẽ đối với các triệu chứng hô hấp trước và trong khi điều trị bằng irinotecan.

Thoát mạch

Mặc dù irinotecan không phải là chất làm rộp da, cần thận trọng để tránh thoát mạch và cần theo dõi dấu hiệu viêm ở vị trí tiêm truyền. Nếu xảy ra hiện tượng thoát mạch, nên rửa sạch vị trí tiêm truyền và chườm đá.

Người cao tuổi

Do tần suất làm giảm chức năng sinh học cao hơn ở bệnh nhân cao tuổi, đặc biệt là chức năng gan, nên thận trọng lựa chọn liều irinotecan cho nhóm này.

Bệnh viêm ruột mạn tính và/hoặc tắc ruột

Bệnh nhân không được điều trị bằng irinotecan nếu chưa điều trị xong tắc ruột.

Chức năng thận

Đã quan sát thấy có sự tăng creatinin trong huyết thanh hoặc nitơ urê trong máu. Đã có những trường hợp suy thận cấp. Các tác dụng này thường được cho là do biến chứng nhiễm trùng hoặc do mất nước liên quan đến buồn nôn, nôn, hoặc tiêu chảy. Các trường hợp hiếm gặp bị rối loạn chức năng thận do hội chứng ly giải khối u cũng đã được báo cáo.

https://trungtamthuoc.com/

Liệu pháp xạ trị

Bệnh nhân mà trước đó đã được xạ trị vùng chậu/bụng có nguy cơ suy tủy cao hơn sau khi cho dùng irinotecan. Bác sĩ nên thận trọng khi điều trị bệnh nhân được xạ trị nhiều trước đó (ví dụ >25% tủy xương được xạ trị và trong vòng 6 tuần trước khi bắt đầu điều trị bằng irinotecan). Có thể áp dụng điều chỉnh liều cho nhóm này.

Rối loạn tim

Đã quan sát thấy các tác dụng thiếu máu cục bộ cơ tim sau điều trị bằng irinotecan xuất hiện chủ yếu ở những bệnh nhân có bệnh tim tiềm ẩn, các yếu tố nguy cơ bệnh tim mạch khác đã biết, hay bệnh nhân đã được hóa trị liệu gây độc tế bào trước đó.

Do đó, bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ đã biết cần được theo dõi chặt chẽ, và cần có biện pháp để giảm thiểu tất cả các yếu tố nguy cơ có thể điều chỉnh được (ví dụ như hút thuốc lá, tăng huyết áp, và tăng mỡ máu).

Rối loạn mạch máu

Irinotecan hiếm khi liên quan đến các tác dụng nghẽn mạch do huyết khối (nghẽn mạch phổi, huyết khối tĩnh mạch và nghẽn huyết khối động mạch) ở bệnh nhân có nhiều yếu tố nguy cơ ngoài khối u tiềm ẩn gây nên.

Tác dụng ức chế miễn dịch/tăng nguy cơ bị nhiễm khuẩn

Cho dùng vắc xin sống hay vắc xin sống đã được làm giảm độc lực ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch do các tác nhân hóa trị liệu bao gồm irinotecan, có thể dẫn đến nhiễm trùng nghiêm trọng hoặc gây tử vong. Nên tránh tiêm chủng vắc xin sống cho bệnh nhân dùng irinotecan. Có thể cho dùng vắc xin chết hoặc bất hoạt; tuy nhiên, đáp ứng với các vắc xin này có thể bị suy yếu.

Các thận trọng khác

Do thuốc này có chứa sorbitol, thuốc không thích hợp cho bệnh nhân có cơ địa không dung nạp được fructose.

Đã quan sát thấy các trường hợp hiếm gặp bị suy thận, hạ huyết áp hoặc suy tuần hoàn ở bệnh nhân có tình trạng mất nước liên quan đến tiêu chảy và/hoặc nôn hoặc nhiễm trùng máu.

Phải thực hiện các biện pháp tránh thai trong quá trình điều trị và trong ít nhất ba tháng sau khi ngưng điều trị.

Nên tránh dùng đồng thời irinotecan với một chất ức chế mạnh (ví dụ như ketoconazol) hoặc chất gây cảm ứng (ví dụ như rifampicin, carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, St John's wort) CYP3A4 do có thể làm thay đổi sự chuyển hóa irinotecan.

7. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú

Phụ nữ có khả năng mang thai/ Biện pháp tránh thai ở nam và nữ

Phụ nữ có khả năng mang thai và nam giới phải sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả trong khi điều trị và lần lượt đến 1 tháng và 3 tháng sau khi điều trị.

Mang thai

Không có dữ liệu về việc sử dụng irinotecan ở phụ nữ mang thai. Irinotecan đã được chứng minh là gây nhiễm độc phôi thai và gây quái thai ở động vật. Do đó, dựa trên kết quả từ các nghiên cứu trên động vật và cơ chế hoạt động của irinotecan, không nên dùng irinotecan trong khi mang thai trừ khi thật sự cần thiết.

Cho con bú

Ở chuột cống cho con bú, 14C-irinotecan đã được phát hiện trong sữa. Chưa được biết irinotecan có được bài tiết vào sữa người không. Do đó, vì khả năng có phản ứng bất lợi ở trẻ bú mẹ, nên ngưng cho con bú trong thời gian điều trị bằng irinotecan.

https://trungtamthuoc.com/

Khả năng sinh sản

Không có dữ liệu trên người về ảnh hưởng của irinotecan lên khả năng sinh sản. Ở động vật đã ghi nhận ảnh hưởng bất lợi của irinotecan lên khả năng sinh sản ở con non.

8. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc

Bệnh nhân nên được cảnh báo về khả năng bị chóng mặt và rối loạn thị giác có thể xảy ra trong vòng 24 giờ sau khi dùng irinotecan, và nên được khuyên không lái xe hoặc vận hành máy móc nếu các triệu chứng này xảy ra.

9. Tương tác, tương kỵ của thuốc

Tương tác

Tương tác giữa irinotecan và các chất chặn thần kinh cơ không thể được loại trừ. Do irinotecan có hoạt tính kháng cholinesterase, các loại thuốc có hoạt tính kháng cholinesterase có thể kéo dài tác dụng chặn thần kinh cơ của suxamethonium và đối kháng tác dụng chặn thần kinh cơ của các loại thuốc không khử cực.

Một số nghiên cứu đã cho thấy dùng đồng thời các thuốc chống co giật gây cảm ứng CYP3A (ví dụ như carbamazepin, phenobarbital hoặc phenytoin) dẫn đến giảm nồng độ irinotecan, SN-38 và glucuronid SN-38 và giảm tác dụng dược lực. Các tác dụng của các loại thuốc chống co giật này được phản ánh bởi mức giảm AUC của SN-38 và SN-38G 50% hoặc nhiều hơn. Ngoài cảm ứng enzym cytochrom P450 3A, tình trạng tăng cường glucuronid hóa và tăng cường bài tiết mật có thể đóng một vai trò trong việc làm giảm phơi nhiễm irinotecan và các chất chuyển hóa của nó.

Một nghiên cứu đã cho thấy dùng đồng thời ketoconazol dẫn đến giảm AUC của APC 87% và tăng AUC của SN-38 109% so với khi chỉ dùng irinotecan.

Cần thận trọng ở những bệnh nhân uống đồng thời các thuốc đã biết là gây ức chế (ví dụ như ketoconazol) hoặc gây cảm ứng (ví dụ như rifampicin, carbamazepin, phenobarbital hoặc phenytoin) chuyển hóa thuốc bởi cytochrom P450 3A4. Nên tránh dùng đồng thời irinotecan với chất ức chế/cảm ứng con đường chuyển hóa này do khả năng làm thay đổi sự chuyển hóa irinotecan.

Trong một nghiên cứu dược động học nhỏ (n=5), trong đó irinotecan 350 mg/m^2 được dùng kết hợp với St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) 900 mg, đã quan sát được mức giảm 42% nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính của irinotecan SN-38 trong huyết tương. St. John's Wort làm giảm nồng độ trong huyết tương của SN-38. Do đó, không nên dùng St. John's Wort với irinotecan.

Dùng đồng thời 5-fluorouracil/acid folinic trong phác đồ phối hợp không làm thay đổi các tính chất dược động học của irinotecan.

Atazanavir sulphat: Dùng đồng thời atazanavir sulfat, một chất ức chế CYP3A4 và UGT1A1, có thể sẽ làm tăng mức phơi nhiễm toàn thân của SN-38, chất chuyển hóa có hoạt tính của irinotecan. Bác sĩ nên cân nhắc điều này khi cho dùng đồng thời các loại thuốc này.

Tương tác thường gặp với tất cả các chất gây độc tế bào

Việc dùng thuốc chống đông là phổ biến do tăng nguy cơ gặp các biến cố huyết khối ở bệnh nhân ung thư. Nếu có chỉ định dùng các thuốc chống đông kháng vitamin K, phải tăng tần suất theo dõi INR (Chỉ số Bình thường hóa Quốc tế) do chỉ số điều trị hẹp của các thuốc này, khả năng biến thiên cao của sự đông máu tùy theo cá thể và khả năng tương tác giữa các thuốc chống đông qua đường uống với hóa trị liệu chống ung thư.

Thuốc chống chỉ định sử dụng đồng thời

- Vắc xin sốt vàng da: nguy cơ bị phản ứng toàn thân gây tử vong với vắc xin.

https://trungtamthuoc.com/

Thuốc không được khuyến cáo khi sử dụng đồng thời

- Vắc xin sống đã được làm suy yếu (trừ vắc xin bệnh sốt vàng da): nguy cơ mắc bệnh toàn thân, có thể gây tử vong (ví dụ như nhiễm trùng). Nguy cơ này tăng lên ở những đối tượng đã bị ức chế miễn dịch do bệnh đã có từ trước.

Sử dụng một vắc xin đã được bất hoạt trong trường hợp tồn tại nguy cơ này (bại liệt).

- Phenytoin: Nguy cơ bị co giật nặng hơn do giảm hấp thu phenytoin qua đường tiêu hóa bởi thuốc gây độc tế bào hoặc nguy cơ bị tăng cường độc tính do tăng chuyển hóa ở gan bởi phenytoin.

Thuốc cần cân nhắc khi sử dụng đồng thời

- Ciclosporin, tacrolimus: Ức chế miễn dịch quá mức với nguy cơ bị tăng sinh lympho.

Không có bằng chứng cho thấy rằng tính an toàn của irinotecan bị ảnh hưởng bởi cetuximab hoặc *ngược lại*.

Kết quả từ một thử nghiệm tương tác thuốc - thuốc chuyên biệt cho thấy bevacizumab không có ảnh hưởng rõ ràng lên đặc tính dược động học của irinotecan và chất chuyển hóa có hoạt tính SN-38 của nó. Tuy nhiên, điều nay không ngăn ngừa được tình trạng tăng độc tính do đặc tính dược lý của chúng.

Tương kỵ

Không có trường hợp tương kỵ nào được biết đến.

Không được pha thuốc với các thuốc khác ngoại trừ các thuốc được đề cập trong mục **Cảnh báo đặc biệt trong thải bỏ và các quy trình xử lý khác: Pha thuốc để tiêm truyền qua tĩnh mạch**.

10. Tác dụng không mong muốn của thuốc

Các nghiên cứu lâm sàng

Dữ liệu về các tác dụng không mong muốn đã được thu thập rộng rãi từ các nghiên cứu về ung thư đại trực tràng di căn với tần suất như ở dưới. Các tác dụng không mong muốn cho các chỉ định khác được dự báo là tương tự như đối với các tác dụng không mong muốn cho ung thư đại trực tràng.

Các tác dụng không mong muốn có giới hạn liều thường gặp nhất (≥ 1/10) của irinotecan là tiêu chảy muộn (xảy ra hơn 24 giờ sau khi dùng thuốc) và rối loạn về máu bao gồm giảm bạch cầu trung tính, thiếu máu và giảm tiểu cầu.

Giảm bạch cầu trung tính là một tác dụng không mong muốn có giới hạn liều. Giảm bạch cầu trung tính có thể hồi phục và không tích lũy; số ngày trung bình cho đến thời điểm giảm bạch cầu nghiêm trọng nhất là 8 ngày bất kể dùng trong điều trị đơn độc hay điều trị phối hợp.

Hội chứng cholinergic cấp thoáng qua nghiêm trọng đã được ghi nhận rất thường gặp.

Các triệu chứng chính được xác định là tiêu chảy sớm và các triệu chứng khác nhau khác như đau bụng, ra mồ hôi, co đồng tử và tăng tiết nước bọt xảy ra trong khi truyền hoặc trong vòng 24 giờ đầu tiên sau khi tiêm truyền irinotecan. Các triệu chứng này biến mất sau khi cho dùng atropin.

Trị liệu đơn độc

Các tác dụng không mong muốn sau đây được xem là có thể hoặc có khả năng liên quan đến việc cho dùng irinotecan đã được báo cáo từ 765 bệnh nhân ở liều khuyến cáo là 350 mg/m^2 trong điều trị đơn độc. Trong mỗi nhóm tần suất, các tác dụng không mong muốn được thể hiện theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần. Tần suất được xác định là: rất thường gặp (≥ 1/10), thường gặp (≥ 1/100 đến < 1/10), ít gặp (≥ 1/1.000 đến < 1/100), hiếm gặp (≥ 1/10.000 đến <

https://trungtamthuoc.com/

1/1.000), và rất hiếm gặp (< 1/10.000).

Các tác dụng không mong muốn được báo cáo về irinotecan trong điều trị đơn độc (350 mg/m^2 liệu trình 3 tuần một lần)		
Phân loại theo hệ cơ quan của MedDRA	**Phân loại theo tần suất**	**Thuật ngữ ưu tiên**
Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng	Thường gặp	Nhiễm trùng
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Rất thường gặp	Giảm bạch cầu trung tính
	Rất thường gặp	Thiếu máu
	Thường gặp	Giảm tiểu cầu
	Thường gặp	Giảm bạch cầu trung tính kèm sốt
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Rất thường gặp	Giảm cảm giác thèm ăn
Rối loạn hệ thần kinh	Rất thường gặp	Hội chứng cholinergic
Rối loạn tiêu hóa	Rất thường gặp	Tiêu chảy
	Rất thường gặp	Nôn mửa
	Rất thường gặp	Buồn nôn
	Rất thường gặp	Đau bụng
	Thường gặp	Táo bón
Rối loạn da và mô dưới da	Rất thường gặp	Rụng tóc (có thể hồi phục)
Rối loạn chung và tình trạng tại nơi tiêm thuốc	Rất thường gặp	Viêm niêm mạc
	Rất thường gặp	Sốt
	Rất thường gặp	Suy nhược
Kết quả xét nghiệm	Thường gặp	Tăng creatinin trong máu
	Thường gặp	Tăng transaminase (SGPT và SGOT)
	Thường gặp	Tăng bilirubin
	Thường gặp	Tăng phosphatase kiềm trong máu

Mô tả các tác dụng không mong muốn chọn lọc (điều trị đơn độc)

Tiêu chảy nặng được quan sát thấy ở 20% bệnh nhân thực hiện theo chỉ dẫn kiểm soát tiêu chảy. Trong các chu kỳ có thể đánh giá, 14% bệnh nhân bị tiêu chảy nặng. Thời gian trung bình bắt đầu đi phân lỏng là vào ngày thứ 5 sau khi tiêm truyền irinotecan.

Buồn nôn và nôn nặng ở khoảng 10% bệnh nhân được điều trị bằng thuốc chống nôn.

Táo bón được ghi nhận ở dưới 10% bệnh nhân.

Giảm bạch cầu trung tính được thấy ở 78,7% bệnh nhân và nặng (lượng bạch cầu trung tính < 500 tế bào/mm^3) ở 22,6% bệnh nhân. Trong các chu kỳ có thể đánh giá, 18% bệnh nhân có lượng bạch cầu trung tính dưới 1.000 tế bào/mm^3 trong đó có 7,6% có lượng bạch cầu trung tính < 500 tế bào/mm^3.

Tình trạng này hồi phục hoàn toàn muộn nhất vào ngày 22.

Sốt kèm giảm bạch cầu trung tính nặng được báo cáo ở 6,2% bệnh nhân và trong 1,7% các chu kỳ.

https://trungtamthuoc.com/

Các đợt bị nhiễm khuẩn xảy ra ở khoảng 10,3% bệnh nhân (2,5% các chu kỳ) và có liên quan tới giảm bạch cầu trung tính nặng ở khoảng 5,3% bệnh nhân (1,1% các chu kỳ), và dẫn đến tử vong trong 2 trường hợp.

Thiếu máu được báo cáo ở khoảng 58,7% bệnh nhân (8% có hemoglobin < 8 g/dL và 0,9% có hemoglobin < 6,5 g/dL).

Giảm tiểu cầu (< 100.000 tế bào/mm^3) được ghi nhận ở 7,4% bệnh nhân và 1,8% các chu kỳ với 0,9% có lượng tiểu cầu ≤ 50.000 tế bào/mm^3 và 0,2% các chu kỳ.

Gần như tất cả các bệnh nhân đều hồi phục muộn nhất vào ngày 22.

Hội chứng cholinergic cấp

Quan sát thấy hội chứng cholinergic cấp nghiêm trọng thoáng qua ở 9% bệnh nhân được điều trị đơn độc.

Suy nhược nghiêm trọng xảy ra ở ít hơn 10% bệnh nhân được điều trị trong liệu pháp đơn độc. Mối quan hệ nhân quả giữa tác dụng này với việc sử dụng irinotecan chưa được biết rõ. Sốt trong trường hợp không nhiễm khuẩn và không đồng thời bị giảm bạch cầu trung tính nặng xảy ra ở 12% bệnh nhân được điều trị trong điều trị đơn độc.

Xét nghiệm

Quan sát thấy tăng nhất thời và từ nhẹ đến trung bình nồng độ của transaminase, phosphatase kiềm hoặc bilirubin trong huyết thanh lần lượt ở 9,2%, 8,1% và 1,8% bệnh nhân, không bị di căn gan tiến triển.

Quan sát thấy tăng nhất thời và từ nhẹ đến trung bình nồng độ creatinin trong huyết thanh ở 7,3% bệnh nhân.

Điều trị phối hợp

Các tác dụng không mong muốn được nêu chi tiết trong phần này là của irinotecan.

Không có bằng chứng chứng minh rằng tính an toàn của irinotecan bị ảnh hưởng bởi cetuximab hoặc *ngược lại*. Khi kết hợp với cetuximab, các tác dụng không mong muốn bổ sung được báo cáo là các tác dụng không mong muốn dự đoán sẽ gặp với cetuximab (như phát ban dạng mụn 88%). Để biết thông tin về các tác dụng không mong muốn khi irinotecan kết hợp với cetuximab, hãy tham khảo thêm thông tin kê toa tương ứng của các sản phẩm này.

Các tác dụng không mong muốn của thuốc được báo cáo ở bệnh nhân được điều trị bằng capecitabin kết hợp với irinotecan ngoài những phản ứng quan sát được với điều trị đơn độc bằng capecitabin hoặc quan sát thấy trong nhóm tần suất cao hơn so với nhóm điều trị đơn độc bằng capecitabin bao gồm: *Rất thường gặp, tất cả các cấp độ tác dụng không mong muốn của thuốc:* huyết khối/tắc mạch; *Thường gặp, tất cả các cấp tác dụng không mong muốn của thuốc:* phản ứng quá mẫn, thiếu máu cục bộ/nhồi máu cơ tim; *Thường gặp, tác dụng không mong muốn của thuốc cấp độ 3 và 4:* giảm bạch cầu trung tính kèm sốt. Để biết thông tin đầy đủ về các tác dụng không mong muốn của capecitabin, tham khảo thông tin kê toa của capecitabin.

Các tác dụng không mong muốn của thuốc cấp độ 3 và 4 được báo cáo ở bệnh nhân được điều trị bằng capecitabin kết hợp với irinotecan và bevacizumab ngoài những tác dụng quan sát thấy trong điều trị đơn độc bằng capecitabin hoặc quan sát thấy trong nhóm tần suất cao hơn so với nhóm điều trị đơn độc bằng capecitabin bao gồm: *Thường gặp, phản ứng bất lợi của thuốc cấp độ 3 và 4:* giảm bạch cầu trung tính, huyết khối/tắc mạch, cao huyết áp và thiếu máu cục bộ/nhồi máu cơ tim. Để có thông tin đầy đủ về các phản ứng bất lợi của capecitabin và bevacizumab, tham khảo thông tin kê toa tương ứng của capecitabin và bevacizumab.

https://trungtamthuoc.com/

Tăng huyết áp cấp độ 3 là nguy cơ đáng kể chủ yếu liên quan với việc thêm bevacizumab vào liều bolus irinotecan/5-FU/FA. Ngoài ra, có sự tăng nhẹ các tác dụng không mong muốn tiêu chảy và giảm bạch cầu do hóa trị liệu cấp độ 3/4 ở phác đồ này so với bệnh nhân chỉ dùng liều bolus irinotecan/5-FU/FA. Để biết thông tin khác về tác dụng không mong muốn khi phối hợp với bevacizumab, tham khảo thông tin kê toa của sản phẩm bevacizumab.

Irinotecan đã được nghiên cứu khi kết hợp với 5-FU và FA cho ung thư đại trực tràng di căn.

Dữ liệu an toàn của các tác dụng không mong muốn từ các nghiên cứu lâm sàng cho thấy thường gặp các tác dụng không mong muốn với NCI cấp 3 hoặc 4 có thể hoặc có khả năng liên quan đến máu và rối loạn hệ bạch huyết, rối loạn tiêu hóa, rối loạn da và mô dưới da trong phân loại theo hệ cơ quan của MedDRA.

Các tác dụng không mong muốn sau đây được xem là có thể hoặc có khả năng liên quan đến việc cho dùng irinotecan đã được báo cáo từ 145 bệnh nhân được điều trị bằng irinotecan trong điều trị phối hợp với 5FU/FA trong liệu trình 2 tuần một lần ở liều khuyến cáo 180 mg/m^2.

Tác dụng không mong muốn được báo cáo với irinotecan trong điều trị phối hợp (180 mg/m^2 liệu trình 2 tuần một lần)		
Phân loại theo hệ cơ quan của MedDRA	**Phân loại theo tần suất**	**Thuật ngữ ưu tiên**
Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng	Thường gặp	Nhiễm trùng
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Rất thường gặp	Giảm tiểu cầu
	Rất thường gặp	Giảm bạch cầu trung tính
	Rất thường gặp	Thiếu máu
	Thường gặp	Giảm bạch cầu trung tính kèm sốt
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Rất thường gặp	Giảm cảm giác thèm ăn
Rối loạn hệ thần kinh	Rất thường gặp	Hội chứng cholinergic
Rối loạn tiêu hóa	Rất thường gặp	Tiêu chảy
	Rất thường gặp	Nôn mửa
	Rất thường gặp	Buồn nôn
	Thường gặp	Đau bụng
	Thường gặp	Táo bón
Rối loạn da và mô dưới da	Rất thường gặp	Rụng tóc (có thể hồi phục)
Rối loạn chung và tình trạng tại nơi tiêm thuốc	Rất thường gặp	Viêm niêm mạc
	Rất thường gặp	Suy nhược
	Thường gặp	Sốt
Kết quả xét nghiệm	Rất thường gặp	Tăng transaminase (SGPT và SGOT)
	Rất thường gặp	Tăng bilirubin
	Rất thường gặp	Tăng phosphatase kiềm trong máu

Mô tả các tác dụng không mông muốn chọn lọc (điều trị phối hợp)

Tiêu chảy nặng được quan sát thấy ở 13,1% bệnh nhân thực hiện theo chỉ dẫn kiểm soát tiêu

https://trungtamthuoc.com/

chảy. Trong các chu kỳ có thể đánh giá, 3,9% bị tiêu chảy nặng.

Buồn nôn và nôn nặng được quan sát thấy ở tỷ lệ thấp hơn (tương ứng 2,1% và 2,8% bệnh nhân).

Táo bón liên quan đến irinotecan và/hoặc loperamid được ghi nhận ở 3,4% bệnh nhân.

Giảm bạch cầu trung tính được thấy ở 82,5% bệnh nhân và nặng (lượng bạch cầu trung tính <500 tế bào/mm^3) ở 9,8% bệnh nhân. Trong các chu kỳ có thể đánh giá, 67,3% bệnh nhân có lượng bạch cầu trung tính dưới 1.000 tế bào/mm^3 trong đó có 2,7% có lượng bạch cầu trung tính < 500 tế bào/mm^3. Thường phục hồi hoàn toàn trong vòng 7 - 8 ngày.

Sốt kèm giảm bạch cầu trung tính nặng được báo cáo ở 3,4% bệnh nhân và trong 0,9% các chu kỳ.

Các đợt nhiễm trùng xảy ra ở khoảng 2% bệnh nhân (0,5% các chu kỳ) và có liên quan đến giảm bạch cầu trung tính nặng ở khoảng 2,1% bệnh nhân (0,5% các chu kỳ), và dẫn đến tử vong trong 1 trường hợp.

Thiếu máu được báo cáo ở 97,2% bệnh nhân (2,1% có hemoglobin < 8 g/dL).

Giảm tiểu cầu (< 100.000 tế bào/mm^3) được quan sát thấy ở 32,6% bệnh nhân và 21,8% các chu kỳ. Không quan sát thấy giảm tiểu cầu nặng (< 50.000 tế bào/mm^3).

Hội chứng cholinergic cấp

Quan sát thấy hội chứng cholinergic cấp nghiêm trọng thoáng qua ở 1,4% bệnh nhân được điều trị trong điều trị phối hợp.

Suy nhược nặng ở 6,2% bệnh nhân được điều trị trong điều trị phối hợp. Mối quan hệ nhân quả giữa tác dụng này với irinotecan chưa được thiết lập rõ ràng. **Sốt trong trường hợp không bị nhiễm trùng** và không đồng thời bị giảm bạch cầu trung tính nặng, xảy ra ở 6,2% bệnh nhân được điều trị trong liệu pháp phối hợp.

Xét nghiệm

Nồng độ nhất thời (cấp độ 1 và 2) của SGPT, SGOT, phosphatase kiềm hoặc bilirubin trong huyết thanh được quan sát thấy lần lượt ở 15%, 11%, 11% và 10% bệnh nhân không có di căn gan tiến triển. Quan sát thấy nồng độ nhất thời cấp độ 3 các chất này lần lượt ở 0%, 0%, 0% và 1% bệnh nhân. Không quan sát thấy cấp độ 4.

Tăng amylase và/hoặc lipase rất hiếm khi được báo cáo.

Các trường hợp hiếm gặp bị hạ kali máu và hạ natri máu chủ yếu liên quan đến tiêu chảy và nôn đã được báo cáo.

<u>Các tác dụng không mong muốn khác được báo cáo trong nghiên cứu lâm sàng với phác đồ hàng tuần của irinotecan</u>

Các tác dụng khác liên quan đến thuốc sau đây đã được báo cáo trong nghiên cứu lâm sàng khi điều trị với irinotecan: đau, nhiễm trùng máu, rối loạn trực tràng, nhiễm nấm Candida đường tiêu hóa, giảm magnesi máu, phát ban, dấu hiệu trên da, dáng đi bất thường, lú lẫn, đau đầu, ngất, bốc hỏa, nhịp tim chậm, nhiễm trùng đường tiết niệu, đau vú, tăng GGTP, thoát mạch và hội chứng ly giải khối u, rối loạn tim mạch (đau thắt ngực, ngừng tim, nhồi máu cơ tim, thiếu máu cục bộ cơ tim, rối loạn mạch máu ngoại biên, rối loạn mạch máu), và các tác dụng huyết khối tắc mạch (huyết khối động mạch, nhồi máu não, tai biến mạch máu não, huyết khối tĩnh mạch sâu, nghẽn mạch chi dưới, nghẽn mạch phổi, nghẽn tĩnh mạch, huyết khối, và đột tử).

<u>Giám sát sau khi lưu hành thuốc</u>

Tần suất các tác dụng không mong muốn trong các báo cáo sau khi lưu hành thuốc chưa được

https://trungtamthuoc.com/

biết (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn).

Phân loại theo hệ cơ quan của MedDRA	Thuật ngữ ưu tiên
Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng	• Viêm đại tràng giả mạc trong đó có một trường hợp đã được ghi nhận là do vi khuẩn *(Clostridium difficile)*
	• Nhiễm trùng máu
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	• Giảm tiểu cầu ngoại vi với kháng thể kháng tiểu cầu
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	• Mất nước (do tiêu chảy và nôn)
	• Giảm thể tích máu
Rối loạn hệ miễn dịch	• Phản ứng quá mẫn
	• Phản ứng phản vệ
Rối loạn hệ thần kinh	• Rối loạn ngôn ngữ nhìn chung thoáng qua một cách tự nhiên, trong một số trường hợp, tác dụng này được cho là do hội chứng cholinergic quan sát thấy trong hoặc ngay sau khi tiêm truyền irinotecan
	• Dị cảm
Rối loạn tim	• Tăng huyết áp (trong hoặc sau khi tiêm truyền)
	• Suy tuần hoàn tim*
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	• Bệnh phổi kẽ xuất hiện dưới dạng thâm nhiễm phổi không thường gặp trong điều trị bằng irinotecan; Các tác dụng sớm như khó thở đã được báo cáo.
	• Khó thở
	• Nấc cụt
Rối loạn tiêu hóa	• Tắc ruột
	• Tắc ruột; các trường hợp tắc ruột mà không bị viêm đại tràng trước đó cũng đã được báo cáo
	• Phình đại tràng
	• Xuất huyết tiêu hóa
	• Viêm đại tràng; trong một số trường hợp, viêm đại tràng đã bị biến chứng do loét, chảy máu, tắc ruột, hoặc nhiễm trùng
	• Viêm manh tràng
	• Viêm đại tràng thiếu máu cục bộ
	• Viêm loét đại tràng
	• Enzym tụy cao có triệu chứng hoặc không có triệu chứng
	• Thủng ruột
Rối loạn da và mô dưới da	• Phản ứng trên da

https://trungtamthuoc.com/

Rối loạn chung và tình trạng tại nơi sử dụng thuốc.	• Phản ứng tại nơi tiêm truyền
Kết quả xét nghiệm/kiểm tra	• Tăng amylase huyết
	• Tăng lipase
	• Hạ kali máu
	• Hạ natri máu chủ yếu liên quan tới tiêu chảy và nôn
	• Tăng nồng độ transamine trong huyết thanh (như AST và ALT) mà không có di căn gan tiến triển rất hiếm khi được báo cáo.
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	• Co cơ hoặc chuột rút
Rối loạn thận và tiết niệu	• Suy thận và suy thận cấp tính thường ở bệnh nhân bị nhiễm trùng và/hoặc giảm thể tích do nhiễm độc đường tiêu hóa nghiêm trọng*
	• Suy thận*
Rối loạn mạch máu	• Giảm huyết áp*

* Đã quan sát thấy các trường hợp suy thận, hạ huyết áp hoặc suy tuần hoàn tim mạch ở bệnh nhân đã trải qua các đợt bị mất nước liên quan đến tiêu chảy và/hoặc nôn, hoặc nhiễm trùng máu.

11. Quá liều và cách xử trí

Đã có báo cáo về khả năng gây tử vong khi sử dụng quá liều ở liều khoảng gấp hai lần liều điều trị được khuyến cáo. Các tác dụng không mong muốn điển hình nhất được báo cáo là giảm bạch cầu trung tính nặng và tiêu chảy nặng. Chưa có thuốc giải độc cho quá liều irinotecan. Nên thực hiện chăm sóc hỗ trợ tối đa để ngăn chặn mất nước do tiêu chảy và để điều trị bất kỳ biến chứng nhiễm trùng nào.

12. Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý: Chất ức chế topoisomerase I gây độc tế bào.

Mã ATC: L01CE02

Dữ liệu thử nghiệm

Irinotecan là một dẫn xuất bán tổng hợp của camptothecin. Nó là một chất chống ung thư có tác dụng như một chất ức chế đặc trưng của ADN topoisomerase I. Nó được chuyển hóa bởi carboxylesterase trong hầu hết các mô thành SN-38, có hoạt tính mạnh hơn irinotecan trong topoisomerase I tinh chế và có khả năng gây độc tế bào mạnh hơn irinotecan đối với một số dòng tế bào ung thư của chuột và người. Sự ức chế ADN topoisomerase I bởi irinotecan hoặc SN-38 gây ra tổn thương ADN đơn sợi gây chặn chạc ba sao mã ADN và nhờ đó có khả năng gây độc cho tế bào. Tác dụng gây độc tế bào này được thấy là phụ thuộc thời gian và đặc trưng cho giai đoạn S_1

In vitro, không thấy irinotecan và SN-38 được P-glycoprotein MDR nhận biết rõ ràng, và thể hiện các tác dụng gây độc tế bào so với các dòng kháng tế bào doxorubicin và vinblastin.

Hơn nữa, irinotecan có tác dụng kháng khối u rộng *in vivo* đối với mô hình khối u của chuột (ung thư biểu mô tuyến ống tụy P03, ung thư biểu mô tuyến vú MA16/C, ung thư biểu mô đại tràng C38 và C51) và chống ghép ngoại lai ở người (ung thư biểu mô tuyến đại tràng Co-4, ung thư

https://trungtamthuoc.com/

biểu mô tuyến vú Mx-1, ung thư biểu mô tuyến dạ dày ST-15 và SC-16). Irinotecan cũng có tác dụng chống khối u biểu hiện P-glycoprotein MDR (của bệnh ung thư bạch cầu P388 kháng vincristin và doxorubicin).

Bên cạnh tác dụng kháng u của irinotecan, tác dụng dược lý phù hợp nhất của irinotecan là khả năng ức chế acetylcholinesterase.

Dữ liệu lâm sàng

Trong điều trị phối hợp để điều trị hàng đầu ung thư ruột kết -trực tràng di căn

Trong điều trị phối hợp với acid folinic và 5-fluorouracil

Một nghiên cứu pha III được thực hiện ở 385 bệnh nhân trước đây chưa được điều trị ung thư ruột kết - trực tràng di căn được điều trị với liệu trình 2 tuần một lần hoặc phác đồ liệu trình hàng tuần. Trong liệu trình 2 tuần một lần, vào ngày 1, cho dùng irinotecan ở 180 mg/m^2 2 tuần một lần, tiếp theo là tiêm truyền acid folinic (200 mg/m^2 trong 2 giờ truyền tĩnh mạch) và 5-fluorouracil (400 mg/m^2 bằng một liều bolus tĩnh mạch, tiếp theo là 600 mg/m^2 trong 22 giờ truyền tĩnh mạch). Vào ngày 2, acid folinic và 5-fluorouracil được cho dùng theo liều và liệu trình tương tự. Trong phác đồ liệu trình hàng tuần, irinotecan được dùng ở liều 80 mg/m^2 tiếp theo là tiêm truyền acid folinic (500 mg/m^2 trong 2 giờ truyền tĩnh mạch) và sau đó là 5-fluorouracil (2300 mg/m^2 trong 24 giờ truyền tĩnh mạch) trong 6 tuần.

Trong thử nghiệm điều trị phối hợp với 2 phác đồ được mô tả ở trên, hiệu quả của irinotecan được đánh giá ở 198 bệnh nhân được điều trị:

	Phác đồ kết hợp (n=198)		Liệu trình hàng tuần (n=50)		Liệu trình 2 tuần một lần (n=148)	
	Irinotecan +5FU/FA	5FU/FA	Irinotecan +5FU/FA	5FU/FA	Irinotecan +5FU/FA	5FU/FA
Tỷ lệ đáp ứng (%)	40,8 *	23,1 *	51,2 *	28,6 *	37,5 *	21,6 *
Giá trị p	p < 0,001		p = 0,045		p = 0,005	
Thời gian trung bình đến khi bệnh tiến triển (tháng)	6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7
Giá trị p	p<0,001		NS		p=0,001	
Khoảng thời gian đáp ứng trung bình (tháng)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
Giá trị p	NS		p = 0,043		NS	
Khoảng thời gian đáp ứng và ổn định trung bình (tháng)	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6
Giá trị p	p < 0,001		NS		p = 0,003	
Thời gian trung bình đến khi điều trị thất bại (tháng)	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0
Giá trị p	p = 0,0014		NS		p < 0,001	
Thời gian sống trung bình (tháng)	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0
Giá trị p	p = 0,028		NS		p = 0,041	

5FU : 5-fluorouracil

FA : acid folinic

https://trungtamthuoc.com/

NS : Không đáng kể

*: Theo đề cương phân tích nhóm đối tượng

Trong liệu trình hàng tuần, tỷ lệ bị tiêu chảy nặng là 44,4% ở bệnh nhân được điều trị bằng irinotecan phối hợp với 5FU/FA và 25,6% ở bệnh nhân được điều trị bằng riêng 5FU/FA. Tỷ lệ giảm bạch cầu trung tính nặng (lượng bạch cầu trung tính < 500 tế bào/mm^3) là 5,8% ở bệnh nhân được điều trị bằng irinotecan phối hợp với 5FU/FA và 2,4% ở bệnh nhân được điều trị bằng chỉ 5FU/FA.

Ngoài ra, thời gian trung bình đến khi tình trạng hoạt động giảm rõ rệt là dài hơn đáng kể ở nhóm điều trị bởi phác đồ irinotecan phối hợp so với nhóm chỉ dùng 5FU/FA (p = 0,046).

Chất lượng cuộc sống được đánh giá trong nghiên cứu pha III này thông qua việc sử dụng bảng câu hỏi QLQ-C30 EORTC. Thời gian đến khi tình trạng hoạt động giảm rõ rệt đã luôn xuất hiện sau ở nhóm irinotecan. Sự tăng Tình trạng Sức khỏe Toàn diện/Chất lượng cuộc sống tốt hơn một chút trong nhóm irinotecan phối hợp mặc dù không rõ ràng, điều này cho thấy hiệu quả của liệu pháp irinotecan phối hợp có thể đạt được mà không ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống.

Trong phác đồ điều trị phối hợp với bevacizumab

Một thử nghiệm lâm sàng pha III ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng đánh giá bevacizumab phối hợp với irinotecan/5FU/FA như liệu pháp điều trị hàng đầu cho ung thư di căn đại tràng hoặc trực tràng (Nghiên cứu AVF2107g). Việc thêm bevacizumab vào phác đồ phối hợp irinotecan/5FU/FA cho kết quả tăng đáng kể có ý nghĩa thống kê tỷ lệ sống còn toàn bộ. Lợi ích trên lâm sàng, được đo bằng tỷ lệ sống còn toàn bộ, được thấy trong tất cả các phân nhóm bệnh nhân đã được xác định trước, bao gồm cả các nhóm được xác định trước độ tuổi, giới tính, tình trạng hoạt động, vị trí khối u nguyên phát, số lượng các cơ quan liên quan, và khoảng thời gian bệnh di căn. Xin tham khảo thêm thông tin kê toa sản phẩm của bevacizumab. Kết quả về hiệu quả của Nghiên cứu AVF2107g được tóm tắt trong bảng dưới đây.

	AVF2107g	
	Nhánh 1 Irinotecan/5FU/FA +Giả dược	**Nhánh 2 Irinotecan/5FU/FA +Avastin[a]**
Số bệnh nhân	411	402
Tỷ lệ sống còn toàn bộ		
Thời gian trung bình (tháng)	15,6	20,3
Khoảng tin cậy (CI) 95%	14,29 - 16,99	18,46 - 24,18
Tỷ lệ rủi ro [b]		0,660
Giá trị p		0,00004
Thời gian sống bệnh không tiến triển		
Thời gian trung bình (tháng)	6,2	10,6
Tỉ lệ rủi ro		0,54
Giá trị p		< 0,0001
Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ		
Tỷ lệ (%)	34,8	44,8
95% CI	30,2 – 39,6	39,9 – 49,8

https://trungtamthuoc.com/

Giá trị p		0,0036
Khoảng thời gian đáp ứng		
Thời gian trung bình (tháng)	7,1	10,4
Đạt phân vị 25 - 75 trên một trăm (tháng)	4,7 – 11,8	6,7 – 15,0

[a] 5 mg/kg 2 tuần.

[b] Liên quan đến nhánh đối chứng.

Trong phác đồ điều trị phối hợp với cetuximab

EMR 62 202-013: Nghiên cứu ngẫu nhiên này ở bệnh nhân bị ung thư ruột kết - trực tràng di căn mà chưa được điều trị trước đó cho bệnh di căn so sánh liệu pháp phối hợp cetuximab và irinotecan cùng với 5-fluorouracil/acid folinic (5-FU/FA) qua đường tiêm truyền (599 bệnh nhân) với liệu pháp hóa trị đơn độc tương tự (599 bệnh nhân). Tỷ lệ bệnh nhân có khối u KRAS wild-type từ nhóm bệnh nhân có thể đánh giá được tình trạng KRAS là 64%.

Dữ liệu về hiệu quả trong nghiên cứu này được tóm tắt trong bảng dưới đây:

	Nhóm tổng thể		**Nhóm bệnh nhân có khối u tự nhiên KRAS**	
Biến số/thống kê	**Cetuximab phối hợp FOLFIRI (N=599)**	**FOLFIRI (N=599)**	**Cetuximab phối hợp FOLFIRI (N=172)**	**FOLFIRI (N=176)**
ORR				
% (CI 95%)	46,9 (42,9; 51,0)	38,7 (34,8; 42,8)	59,3 (51,6; 66,7)	43,2 (35,8; 50,9)
Giá trị p	0,0038		0,0025	
PFS				
Tỷ lệ hiểm nguy (CI 95%)	0,85 (0,726; 0,998)		0,68 (0,501; 0,934)	
Giá trị p	0,0479		0,0167	

CI = khoảng tin cậy, FOLFIRI = Irinotecan kết hợp 5-FU/FA tiêm truyền, ORR (objective response rate) = tỷ lệ đáp ứng khách quan (bệnh nhân có đáp ứng hoàn toàn hoặc đáp ứng một phần), PFS (progression-free survival time) = thời gian sống bệnh không tiến triển.

Trong phác đồ điều trị phối hợp với capecitabin

Dữ liệu từ một nghiên cứu pha III, ngẫu nhiên, có đối chứng (CAIRO) chứng minh cho việc sử dụng capecitabin với liều khởi đầu là 1000 mg/m^2 phối hợp với irinotecan liệu trình 3 tuần một lần, điều trị trong 2 tuần làm liệu pháp điều trị hàng đầu cho bệnh nhân bị ung thư ruột kết - trực tràng di căn. 820 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên để được điều trị tuần tự (n=410) hoặc điều trị phối hợp (n=410). Điều trị tuần tự bao gồm điều trị bước đầu bằng capecitabin (1250 mg/m^2 hai lần mỗi ngày trong 14 ngày), bước hai là irinotecan (350 mg/m^2 vào ngày 1), và bước ba là kết hợp capecitabin (1000 mg/m^2 hai lần mỗi ngày trong 14 ngày) với oxaliplatin (130 mg/m^2 vào ngày 1). Điều trị phối hợp bao gồm điều trị bước đầu bằng capecitabin (1000 mg/m^2 hai lần mỗi ngày trong 14 ngày) phối hợp với irinotecan (250 mg/m^2 vào ngày 1) (XELIRI) và bước hai là capecitabin (1000 mg/m^2 hai lần mỗi ngày trong 14 ngày) kết hợp với oxaliplatin (130 mg/m^2

https://trungtamthuoc.com/

vào ngày 1). Tất cả các chu kỳ điều trị được áp dụng trong khoảng thời gian 3 tuần. Trong điều trị bước đầu, thời gian sống không bệnh tiến triển trung bình trong nhóm dự định điều trị là 5,8 tháng (CI 95%, 5,1 - 6,2 tháng) cho điều trị đơn độc bằng capecitabin và 7,8 tháng (CI 95%, 7,0 - 8,3 tháng) cho nhóm XELIRI (p = 0,0002).

Dữ liệu từ một phân tích tạm thời của một nghiên cứu pha II (AIO KRK 0604), đa trung tâm, ngẫu nhiên, có đối chứng đã chứng minh cho việc sử dụng capecitabin với liều khởi đầu là 800 mg/m^2 3 tuần một lần, điều trị trong 2 tuần kết hợp với irinotecan và bevacizumab để điều trị hàng đầu cho bệnh nhân bị ung thư ruột kết - trực tràng di căn. 115 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên để điều trị bằng capecitabin kết hợp với irinotecan (XELIRI) và bevacizumab: capecitabin (800 mg/m^2 hai lần mỗi ngày trong hai tuần tiếp theo là một khoảng thời gian nghỉ 7 ngày), irinotecan (200 mg/m^2 tiêm truyền trong 30 phút vào ngày 1, liệu trình 3 tuần một lần), và bevacizumab (7,5 mg/kg tiêm truyền từ 30 đến 90 phút vào ngày 1, liệu trình 3 tuần một lần); tổng số 118 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên để điều trị bằng capecitabin kết hợp với oxaliplatin cộng với bevacizumab: capecitabin (1000 mg/m^2 hai lần mỗi ngày trong hai tuần tiếp theo là một khoảng thời gian nghỉ 7 ngày), oxaliplatin (130 mg/m^2 tiêm truyền trong 2 giờ vào ngày 1, liệu trình 3 tuần một lần), và bevacizumab (7,5 mg/kg tiêm truyền từ 30 đến 90 phút vào ngày 1, liệu trình 3 tuần một lần). Tỷ lệ sống không bệnh tiến triển ở thời điểm 6 tháng trong nhóm dự định điều trị là 80% (XELIRI kết hợp với bevacizumab) so với 74% (XELOX kết hợp với bevacizumab). Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ (đáp ứng hoàn toàn cộng với đáp ứng một phần) là 45% (XELOX kết hợp với bevacizumab) so với 47% (XELIRI kết hợp với bevacizumab).

Trong liệu pháp điều trị đơn độc để điều trị bậc hai ung thư ruột kết - trực tràng di căn:

Nghiên cứu lâm sàng pha II/III được thực hiện liệu trình dùng thuốc 3 tuần một lần với hơn 980 bệnh nhân bị ung thư ruột kết - trực tràng di căn đã thất bại với phác đồ 5-FU trước đó. Hiệu quả của irinotecan được đánh giá trong 765 bệnh nhân có tiến triển được ghi nhận so với 5-FU ở đầu vào nghiên cứu.

	Pha III					
	Irinotecan so với chăm sóc hỗ trợ			Irinotecan so với 5FU		
	Irinotecan n=183	Chăm sóc hỗ trợ n=90	Giá trị p	Irinotecan n=127	5FU n=129	Giá trị p
Tỷ lệ sống bệnh không tiến triển (PFS) ở thời điểm 6 tháng (%)	NA	NA		33,5*	26,7	p=0,03
Tỷ lệ sống còn ở thời điểm 12 tháng (%)	36,2*	13,8	p=0,0001	44,8*	32,4	p=0,0351
Thời gian sống trung bình (tháng)	9,2*	6,5	p=0,0001	10,8*	8,5	p=0,0351

NA: Không áp dụng

* : Chênh lệch đáng kể có ý nghĩa thống kê

https://trungtamthuoc.com/

Trong các nghiên cứu pha II, được thực hiện với 455 bệnh nhân với liệu trình dùng thuốc 3 tuần một lần, tỷ lệ sống không bệnh tiến triển ở thời điểm 6 tháng là 30% và thời gian sống trung bình là 9 tháng. Thời gian trung bình đến tiến triển là 18 tuần.

Ngoài ra, các nghiên cứu pha II không so sánh được thực hiện với 304 bệnh nhân được điều trị với phác đồ liệu trình hàng tuần, với liều 125 mg/m^2 được cho dùng qua đường tiêm truyền tĩnh mạch trong hơn 90 phút trong 4 tuần liên tiếp theo sau là 2 tuần nghỉ. Trong các nghiên cứu này, thời gian trung bình đến tiến triển là 17 tuần và thời gian sống trung bình là 10 tháng. Dữ liệu an toàn tương tự đã được ghi nhận trong liệu trình dùng thuốc hàng tuần ở 193 bệnh nhân với liều khởi đầu 125 mg/m^2, so với liệu trình dùng thuốc 3 tuần một lần. Thời gian trung bình bắt đầu đi phân lỏng lần đầu là vào ngày 11.

Kết hợp với cetuximab sau khi liệu pháp điều trị gây độc tế bào có irinotecan thất bại

Tính hiệu quả khi kết hợp cetuximab với irinotecan đã được điều tra trong hai nghiên cứu lâm sàng. Tổng số 356 bệnh nhân bị ung thư ruột kết - trực tràng di căn biểu hiện của EGFR mà gần đây đã thất bại với liệu pháp điều trị gây độc tế bào có irinotecan và những người có tình trạng hoạt động Karnofsky tối thiểu là 60, nhưng phần lớn trong số họ có tình trạng hoạt động Karnofsky > 80 được điều trị phối hợp.

EMR 62 202-007: Nghiên cứu ngẫu nhiên này so sánh kết hợp của cetuximab và irinotecan (218 bệnh nhân) với liệu pháp điều trị đơn độc chỉ bằng cetuximab (111 bệnh nhân).

IMCL CP02-9923: Nghiên cứu nhãn mở đơn nhánh này khảo sát liệu pháp điều trị phối hợp ở 138 bệnh nhân.

Dữ liệu hiệu quả từ những nghiên cứu này được tóm tắt trong bảng dưới đây:

Nghiên cứu	N	ORR		DCR		PFS (tháng)		OS (tháng)	
.		n (%)	CI 95%	n (%)	CI 95%	Trung bình	CI 95%	Trung vị	CI 95%
Cetuximab + Irinotecan									
EMR 62 202-007	218	50 (22,9)	17,5; 29,1	121 (55,5)	48,6; 62,2	4,1	2,8; 4,3	8,6	7,6; 9,6
IMCL CP02-9923	138	21 (15,2)	9,7; 22,3	84 (60,9)	52,2; 69,1	2,9	2,6; 4,1	8,4	7,2; 10,3
Cetuximab									
EMR 62 202-007	111	12 (10,8)	5,7; 18,1	36 (32,4)	23,9; 42,0	1,5	1,4; 2,0	6,9	5,6; 9,1

CI = khoảng tin cậy, DCR = tỷ lệ kiểm soát bệnh (bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần, hoặc bệnh ổn định trong ít nhất 6 tuần), ORR= tỷ lệ đáp ứng khách quan (bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn hoặc đáp ứng một phần), OS= thời gian sống còn toàn bộ, PFS= thời gian sống bệnh không tiến triển

Hiệu quả của sự phối hợp của cetuximab với irinotecan mạnh hơn hiệu quả của điều trị đơn độc bằng cetuximab, về tỷ lệ đáp ứng khách quan (ORR), tỷ lệ kiểm soát bệnh (DCR) và thời gian sống bệnh không tiến triển (PFS). Trong thử nghiệm ngẫu nhiên, không thấy có ảnh hưởng với tỷ lệ sống còn toàn bộ (tỷ lệ hiểm nguy 0,91, p=0,48).

Dữ liệu dược động học/dược lực học

Cường độ của các độc tính chính gặp phải với irinotecan (ví dụ, giảm bạch cầu và bạch cầu trung

https://trungtamthuoc.com/

tính và tiêu chảy) có liên quan đến mức phơi nhiễm (AUC) với chất mẹ và chất chuyển hóa SN-38. Quan sát thấy tương quan đáng kể giữa độc tính huyết học (giảm bạch cầu và bạch cầu trung tính ở điểm thấp nhất) hoặc cường độ tiêu chảy và các giá trị AUC của irinotecan và chất chuyển hóa SN-38 trong điều trị đơn độc.

Bệnh nhân có UGT1A1 bị giảm hoạt tính:

Uridin diphosphat-glucuronosyl transferase 1A1 (UGT1A1) có tham gia vào việc khử hoạt tính chuyển hóa của SN-38, là sản phẩm chuyển hóa có hoạt tính của irinotecan, thành glucuronid SN-38 (SN-38G) không hoạt tính. Gen UGT1A1 rất đa hình, dẫn đến nhiều khả năng trao đổi chất khác nhau giữa các cá thể. Một biến thể cụ thể của gen UGT1A1 có một thể đa hình trong vùng hoạt hóa được gọi là biến thể UGT1A1*28. Biến thể này và các khiếm khuyết bẩm sinh khác trong biểu hiện UGT1A1 (như hội chứng Crigler-Najjar và Gilbert) liên quan đến việc giảm hoạt tính của enzym này. Dữ liệu từ một phân tích tổng hợp cho thấy những người có hội chứng Crigler-Najjar (tuýp 1 và 2) hoặc những người đồng hợp tử đối với gen đẳng vị UGT1A1*28 (hội chứng Gilbert) có nguy cơ tăng độc tính huyết học (cấp 3 và 4) sau khi cho dùng irinotecan ở liều trung bình hoặc cao (> 150 mg/m^2). Không thiết lập được mối quan hệ giữa kiểu gen UGT1A1 và sự phát sinh bệnh tiêu chảy gây ra bởi irinotecan.

Bệnh nhân được biết là đồng hợp tử đối với UGT1A1*28 nên được cho dùng liều khởi đầu irinotecan thông thường được chỉ định. Tuy nhiên, những bệnh nhân này nên được theo dõi độc tính huyết học. Nên xem xét giảm liều khởi đầu irinotecan cho bệnh nhân đã bị nhiễm độc máu trước đó với liệu pháp điều trị trước đó. Chưa thiết lập được mức độ giảm chính xác liều khởi đầu trong nhóm bệnh nhân này và bất kỳ việc thay đổi liều dùng tiếp theo nào cũng phải được dựa trên khả năng dung nạp thuốc điều trị của bệnh nhân.

Hiện không có dữ liệu đầy đủ để kết luận về lợi ích lâm sàng của việc xác định kiểu gen UGT1A1.

13. Đặc tính dược động học

Trong một nghiên cứu pha I ở 60 bệnh nhân có phác đồ liều dùng tiêm truyền tĩnh mạch trong 30 phút từ 100 đến 750 mg/m^2 ba tuần một lần, irinotecan cho thấy có tính chất đào thải theo hai giai đoạn hoặc ba giai đoạn. Độ thanh thải trung bình trong huyết tương là 15 L/giờ/m^2 và thể tích phân bố ở trạng thái ổn định (Vss): 157 L/m^2. Thời gian bán thải trung bình trong huyết tương của giai đoạn đầu tiên của mô hình ba giai đoạn là 12 phút, của giai đoạn thứ hai là 2,5 giờ, và thời gian bán thải của giai đoạn cuối là 14,2 giờ. SN-38 cho thấy tính chất đào thải hai giai đoạn với thời gian bán thải cuối trung vị là 13,8 giờ. Sau khi kết thúc tiêm truyền, ở liều khuyến cáo là 350 mg/m^2, nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương của irinotecan và SN-38 tương ứng là 7,7 µg/mL và 56 ng/mL, và giá trị trung bình của diện tích dưới đường cong (AUC) tương ứng là 34 µg.giờ/mL và 451 ng.giờ/mL. Có sự biến thiên lớn giữa các cá thể về các thông số dược động học đối với SN-38.

Một phân tích dược động học của irinotecan đã được thực hiện ở 148 bệnh nhân bị ung thư ruột kết - trực tràng di căn, được điều trị với các liệu trình khác nhau và ở các liều khác nhau trong các thử nghiệm pha II. Các thông số dược động học được ước tính bằng mô hình ba vùng tương tự như các thông số dược động học quan sát thấy trong các nghiên cứu pha I. Tất cả các nghiên cứu đã cho thấy mức phơi nhiễm irinotecan (CPT-11) và SN-38 tăng tương ứng với liều dùng CPT-11; tính chất dược động học của chúng độc lập với số lượng các chu kỳ trước đó và liệu trình dùng thuốc.

In vitro, liên kết protein trong huyết tương của irinotecan và SN-38 tương ứng là khoảng 65% và 95%.

https://trungtamthuoc.com/

Các nghiên cứu cân bằng và chuyển hóa khối với thuốc được đánh dấu bằng đồng vị carbon C14 đã cho thấy hơn 50% liều được cho dùng qua tĩnh mạch của irinotecan được bài tiết dưới dạng thuốc không thay đổi, với 33% trong phân chủ yếu qua mật và 22% trong nước tiểu.

Có hai đường chuyển hóa, mỗi đường đảm trách ít nhất 12% liều:

- Thủy phân bởi carboxylesterase thành chất chuyển hóa có hoạt tính SN-38, SN-38 được đào thải chủ yếu bởi quá trình glucuronid hóa, và tiếp theo bởi bài tiết qua mật và thận (ít hơn 0,5% liều irinotecan). Các SN-38 glucuronid sau đó có lẽ bị thủy phân trong ruột.
- Các phản ứng oxy hóa phụ thuộc enzym cytochrom P450 3A dẫn đến mở vòng piperidin ngoài với sự hình thành APC (dẫn xuất acid aminopentanoic) và NPC (dẫn xuất amin chính).

Chất mẹ irinotecan không đổi là dạng tồn tại chính trong huyết tương, tiếp theo là APC, SN- 38 glucuronid và SN-38. Chỉ SN-38 mới có tác dụng gây độc tế bào mạnh.

Độ thanh thải irinotecan giảm khoảng 40% ở bệnh nhân bị giảm bilirubin máu từ 1,5 đến 3 lần giới hạn bình thường trên. Ở những bệnh nhân này liều irinotecan 200 mg/m^2 dẫn đến mức phơi nhiễm của thuốc trong huyết tương tương tự với giá trị quan sát được khi dùng liều 350 mg/m^2 ở bệnh nhân ung thư có các thông số gan bình thường.

14. Quy cách đóng gói:

IRINOL 40 mg/2 ml: Hộp 1 lọ thuỷ tinh loại I x 2 ml

IRINOL 100 mg/5 ml: Hộp 1 lọ thuỷ tinh loại I x 5 ml

15. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc

- *Điều kiện bảo quản*: Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C. Tránh ánh sáng.
- *Hạn dùng*: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

  Hạn dùng sau khi mở nắp: Sau lần mở đầu tiên: nên sử dụng ngay lọ thuốc tiêm irinotecan vì thuốc không chứa chất bảo quản.

  Hạn dùng sau khi pha lại: Irinotecan sau khi pha loãng với Natri Clorua 0,9% hoặc Dextrose 5% ổn định 48 giờ ở 2-8°C và 24 giờ ở 30°C.

  Để giảm nguy cơ nhiễm khuẩn, nên pha dung dịch tiêm truyền ngay trước khi sử dụng và tiến hành truyền càng sớm càng tốt sau khi pha. Nếu không sử dụng ngay, người dùng có trách nhiệm bảo đảm cho thời gian bảo quản để sử dụng không quá 24 giờ và ở điều kiện 2 - 8°C trước khi sử dụng, trừ khi đã được pha loãng trong điều kiện vô trùng được kiểm soát và xác nhận hợp lệ.
- *Tiêu chuẩn chất lượng*: TCCS

16. Tên, địa chỉ cơ sở sản xuất thuốc

VENUS REMEDIES LIMITED

Hill Top Industrial Estate, Jharmajri EPIP, Phase-I (Extn), Bhatoli Kalan, Baddi, Distt. Solan, Himachal Pradesh, 173205, Ấn Độ.