

Rx

MYZOMIB

(Bột đông khô pha tiêm Bortezomib 3,5mg/lọ)

Đề xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

THUỐC ĐỘC

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi lọ bột đông khô pha tiêm chứa:

Hoạt chất: Bortezomib 3,5 mg

Tá dược: Mannitol, t-butanol.

DẠNG BẢO CHẾ

Bột đông khô pha tiêm.

Bột hoặc bánh màu trắng đến màu trắng ngà.

CHỈ ĐỊNH

Thuốc tiêm bortezomib dùng đơn trị liệu hoặc phối hợp với doxorubicin dạng liposom được pegylat hóa hoặc dexamethason được chỉ định điều trị cho bệnh nhân người lớn bị đa u tủy tiến triển mà đã nhận ít nhất một trị liệu trước đó hoặc những bệnh nhân đã được hoặc không phù hợp với ghép tế bào gốc tạo máu.

Thuốc tiêm bortezomib kết hợp với melphalan và prednison được chỉ định điều trị cho bệnh nhân người lớn bị đa u tủy chưa được điều trị trước đó, mà không đủ điều kiện cho hóa trị liệu cao với ghép tế bào gốc tạo máu.

Thuốc tiêm bortezomib phối hợp với dexamethason hoặc dexamethason và thalidomid được chỉ định điều trị dẫn nhập cho bệnh nhân người lớn bị đa u tủy chưa được điều trị trước đó mà đủ điều kiện cho hóa trị liệu cao với ghép tế bào gốc tạo máu.

Thuốc tiêm bortezomib kết hợp với rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin và prednison được chỉ định để điều trị bệnh nhân người lớn với u lympho tế bào mantle không được điều trị trước đó, những người không thích hợp cho cấy ghép tế bào gốc tạo máu.

CÁCH DÙNG, LIỀU LƯỢNG

Điều trị phải được bắt đầu dưới sự giám sát của một bác sĩ có kinh nghiệm trong điều trị bệnh nhân ung thư, tuy nhiên thuốc tiêm bortezomib có thể được sử dụng bởi một chuyên gia chăm sóc sức khỏe có kinh nghiệm trong việc sử dụng các tác nhân hóa trị liệu. Thuốc tiêm bortezomib phải được hoàn nguyên bởi một chuyên gia chăm sóc sức khỏe.

Liều điều trị đa u tủy tiến triển (bệnh nhân đã nhận được ít nhất một trị liệu trước đó)

Đơn trị liệu

Thuốc tiêm bortezomib dạng bột pha dung dịch tiêm được dùng qua đường tĩnh mạch hoặc tiêm dưới da với liều khuyến cáo là 1,3 mg/m² diện tích bề mặt cơ thể, mỗi tuần 2 lần trong 2 tuần (ngày 1, 4, 8 và 11) tiếp theo một đợt nghỉ 10 ngày (từ ngày 12-21). Giai đoạn 3 tuần này được coi là một chu kỳ điều trị. Khuyến cáo rằng bệnh nhân nhận 2 chu kỳ thuốc tiêm bortezomib sau



khi xác nhận một đáp ứng hoàn toàn. Cũng khuyến cáo rằng bệnh nhân không đạt được thuyên giảm hoàn toàn nhận được tổng cộng 8 chu kỳ điều trị thuốc tiêm bortezomib. Khoảng cách giữa 2 liều thuốc tiêm bortezomib liên tiếp nên cách nhau ít nhất 72 giờ.

Điều chỉnh liều và tái khởi đầu điều trị

Điều trị với thuốc tiêm bortezomib nên được ngừng ngay khi có khởi phát bất kỳ độc tính không thuộc hệ tạo máu mức độ 3 nào hoặc độc tính thuộc hệ tạo máu mức độ 4 ngoại trừ bệnh lý thần kinh như được thảo luận bên dưới. Một khi các triệu chứng về độc tính đã được giải quyết, điều trị với thuốc tiêm bortezomib có thể bắt đầu lại ở liều giảm 25% (1,3 mg/m²/liều được giảm xuống 1,0 mg/m²/liều; 1,0 mg/m²/liều giảm xuống 0,7 mg/m²/liều). Nếu độc tính không được giải quyết hoặc nếu nó tái phát ở liều thấp nhất, việc ngừng thuốc tiêm bortezomib phải được xem xét trừ khi lợi ích của việc điều trị rõ ràng vượt quá nguy cơ.

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

Bảng 1 đề cập sự điều chỉnh liều được khuyến cáo cho những bệnh nhân dùng thuốc tiêm bortezomib bị đau thần kinh và/hoặc bệnh lý thần kinh cảm giác ngoại biên liên quan đến thuốc tiêm bortezomib. Bệnh lý thần kinh tự chủ nặng dẫn đến gián đoạn hoặc ngừng điều trị đã được báo cáo. Những bệnh nhân đã có bệnh lý thần kinh nặng trước đó chỉ nên được điều trị bằng thuốc tiêm bortezomib sau khi được cân nhắc cẩn thận về nguy cơ và lợi ích.

Bảng 1: Khuyến cáo điều chỉnh liều cho bệnh nhân đau thần kinh và/hoặc bệnh lý thần kinh cảm giác ngoại biên hoặc bệnh lý thần kinh vận động 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 phản ứng, mất phản xạ gân sâu hoặc dị cảm) mà không đau hoặc không mất chức năng	Không cần điều chỉnh liều
Mức độ 1 với đau hoặc mức độ 2 (triệu chứng vừa phải; giới hạn các hoạt động sống hằng ngày (ADL)**)	Giảm liều thuốc tiêm bortezomib xuống còn 1 mg/m ² Hoặc Thay đổi lịch điều trị thuốc tiêm bortezomib 1,3 mg/m ² tuần một lần
Mức độ 2 với đau hoặc mức độ 3 (triệu chứng nặng; cản trở các hoạt động tự chăm sóc bản thân hằng ngày (ADL)***)	Hoãn sử dụng thuốc tiêm bortezomib cho đến khi độc tính được giải quyết. Khi giải quyết xong độc tính khởi đầu điều trị lại bằng liều bortezomib được giảm đến 0,7mg/m ² mỗi tuần 1 lần.
Mức độ 4 (hậu quả đe dọa tính mạng, can thiệp khẩn cấp được chỉ định)	Ngưng thuốc tiêm bortezomib

* Mức độ bệnh theo tiêu chuẩn độc tính thường gặp theo NCI CTCAE phiên bản 4.0

** Các hoạt động sống sinh hoạt hằng ngày ADL: Liên quan đến việc chuẩn bị bữa ăn, mua sắm hàng tạp hóa hoặc quần áo, sử dụng điện thoại, quản lý tiền v.v.

*** Các hoạt động tự chăm sóc hằng ngày: Liên quan đến tắm rửa, thay quần áo, tự ăn, sử dụng nhà vệ sinh, uống thuốc và không nằm liệt giường.

Liệu pháp kết hợp với doxorubicin dạng liposom được pegylat hóa

Thuốc tiêm bortezomib dạng bột pha dung dịch tiêm được dùng qua đường tĩnh mạch hoặc tiêm dưới da ở liều khuyến cáo $1,3 \text{ mg/m}^2$ diện tích bề mặt cơ thể 2 lần mỗi tuần trong hai tuần vào ngày 1, 4, 8 và 11 của chu kỳ điều trị 21 ngày. Khoảng thời gian 3 tuần này được xem như là một chu kỳ điều trị. Khoảng cách giữa 2 liều thuốc tiêm bortezomib liên tiếp nên cách nhau ít nhất 72 giờ.

Doxorubicin dạng liposom được pegylat hóa được sử dụng với liều 30 mg/m^2 vào ngày 4 của chu kỳ điều trị thuốc tiêm bortezomib và truyền tĩnh mạch trong 1 giờ sau khi đã tiêm thuốc tiêm bortezomib.

Có thể sử dụng phác đồ phối hợp này đến 8 chu kỳ miễn là bệnh không tiến triển và dung nạp với điều trị. Bệnh nhân đạt đáp ứng toàn bộ có thể tiếp tục điều trị ít nhất 2 chu kỳ nữa sau khi có bằng chứng đầu tiên của đáp ứng toàn bộ, dù là điều này đòi hỏi điều trị hơn 8 chu kỳ. Những bệnh nhân có mức paraprotein tiếp tục giảm sau 8 chu kỳ cũng có thể tiếp tục miễn là họ dung nạp được thuốc và tiếp tục đáp ứng.

Để biết thêm thông tin liên quan đến doxorubicin dạng liposom được pegylat hóa, hãy xem Tóm tắt đặc tính sản phẩm tương ứng.

Kết hợp với dexamethason

Thuốc tiêm bortezomib dạng bột pha dung dịch tiêm được tiêm thông qua tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm dưới da ở liều khuyến cáo $1,3 \text{ mg/m}^2$ diện tích bề mặt cơ thể hai lần một tuần trong hai tuần vào ngày 1, 4, 8 và 11 trong chu kỳ điều trị 21 ngày. Giai đoạn 3 tuần này được coi là một chu kỳ điều trị. Khoảng cách giữa 2 liều thuốc tiêm bortezomib liên tiếp nên cách nhau ít nhất 72 giờ.

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

Bệnh nhân đạt được đáp ứng hoặc bệnh ổn định sau 4 chu kỳ của liệu pháp phối hợp này có thể tiếp tục nhận được kết hợp tương tự cho tối đa 4 chu kỳ bổ sung.

Để biết thêm thông tin liên quan đến dexamethasone, hãy xem Tóm tắt đặc tính sản phẩm tương ứng.

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

Điều chỉnh liều thuốc tiêm bortezomib cho liệu pháp kết hợp theo hướng dẫn điều chỉnh liều được mô tả theo đơn trị liệu ở trên.

Liều điều trị bệnh đa u tủy chưa được điều trị trước đó – Những bệnh nhân không đủ điều kiện cấy ghép tế bào gốc

Liều khuyến cáo khi kết hợp với melphalan và prednison

Thuốc tiêm bortezomib dạng bột pha dung dịch tiêm được tiêm thông qua tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm dưới da với kết hợp uống melphalan và prednison trong 9 chu kỳ điều trị. Một chu kỳ điều trị kéo dài 6 tuần. Trong các chu kỳ 1-4, dùng thuốc tiêm bortezomib 2 lần mỗi tuần (vào ngày 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 và 32). Trong các chu kỳ 5-9, dùng thuốc tiêm bortezomib 1 lần mỗi tuần (vào ngày 1, 8, 22 và 29). Khoảng cách giữa 2 liều thuốc tiêm bortezomib liên tiếp nên cách nhau ít nhất 72 giờ.

Melphalan và prednison được uống vào các ngày 1, 2, 3 và 4 của tuần đầu tiên của mỗi chu kỳ.

Bảng 2: Liều khuyến cáo đối với thuốc tiêm bortezomib khi kết hợp melphalan và prednison ở bệnh nhân đa u tủy chưa được điều trị trước đó

Thuốc tiêm bortezomib dùng 2 lần mỗi tuần (Chu kỳ 1-4)												
Tuần	1				2		3	4		5		6
Thuốc tiêm bortezomib (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) Prednison (60 mg/m ²)	Ngày 1	Ngày 2	Ngày 3	Ngày 4	--	--	Thời gian nghỉ	--	--	--	--	Thời gian nghỉ
Thuốc tiêm bortezomib dùng 1 lần mỗi tuần (Chu kỳ 5-9 khi được dùng phối hợp với melphalan và prednison)												
Tuần	1				2		3	4		5		6
Thuốc tiêm bortezomib (1,3 mg/m ²)	Ngày 1	--	--		Ngày 8		Thời gian nghỉ	Ngày 2		Ngày 29		Thời gian nghỉ
Melphalan (9 mg/m ²) Prednison (60 mg/m ²)	Ngày 1	Ngày 2	Ngày 3	Ngày 4	--	--	Thời gian nghỉ	--	--	--	--	Thời gian nghỉ

Hướng dẫn điều chỉnh liều trong liệu pháp kết hợp với melphalan và prednison

Điều chỉnh liều và bắt đầu lại trị liệu trong liệu pháp kết hợp thuốc tiêm bortezomib với melphalan và prednison

Trước khi bắt đầu 1 chu kỳ điều trị mới:

- Số lượng tiểu cầu phải $\geq 70 \times 10^9/L$ và bạch cầu trung tính (ANC) phải $\geq 1,0 \times 10^9/L$
- Các độc tính không thuộc hệ máu cần được giải quyết về độ 1 hoặc mức ban đầu.

Bảng 3: Điều chỉnh liều trong chu kỳ tiếp theo trong liệu pháp kết hợp với melphalan và prednison

Độc tính	Thay đổi liều hoặc hoãn sử dụng
-----------------	--

<i>Độc tính trên huyết học trong 1 chu kỳ điều trị:</i>	
Nếu giảm bạch cầu trung tính hoặc giảm tiểu cầu độ 4 kéo dài, hoặc giảm tiểu cầu kèm xuất huyết xảy ra trong chu kỳ trước	Cần nhắc giảm liều melphalan 25% ở 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 sử dụng thuốc tiêm bortezomib (trừ ngày 1)	Hoãn sử dụng thuốc tiêm bortezomib
Nếu hoãn sử dụng vài liều thuốc tiêm bortezomib trong 1 chu kỳ (≥ 3 liều khi dùng thuốc 2 lần mỗi tuần hoặc ≥ 2 liều khi dùng thuốc 1 lần mỗi tuần)	Giảm liều thuốc tiêm bortezomib xuống 1 bậc (từ 1,3 mg/m ² xuống 1 mg/m ² , hoặc từ 1 mg/m ² xuống 0,7 mg/m ²)
<i>Độc tính không thuộc huyết học độ ≥ 3</i>	<p>Hoãn sử dụng thuốc tiêm bortezomib đến khi triệu chứng của độc tính không thuộc huyết học được giải quyết đến độ 1 hoặc trở về ban đầu, sau đó có thể dùng lại thuốc tiêm bortezomib với liều giảm 1 bậc (từ 1,3mg/m² xuống 1 mg/m², hoặc từ 1 mg/m² xuống 0,7 mg/m²).</p> <p>Đối với triệu chứng đau của bệnh lý thần kinh và/hoặc bệnh lý thần kinh ngoại biên liên quan đến thuốc tiêm bortezomib, hoãn sử dụng hoặc điều chỉnh liều thuốc tiêm bortezomib như trình bày ở bảng 1</p>

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

Liều dùng đối với bệnh nhân đa u tủy đủ điều kiện ghép tế bào gốc tạo máu và chưa được điều trị trước đó (điều trị dẫn nhập)

Liệu pháp kết hợp với dexamethason

Thuốc tiêm bortezomib dạng bột pha dung dịch tiêm được dùng qua đường tĩnh mạch hoặc tiêm dưới da với liều khuyến cáo 1,3 mg/m² diện tích bề mặt cơ thể 2 lần mỗi tuần trong hai tuần vào các ngày 1, 4, 8 và 11 của chu kỳ điều trị 21 ngày. Khoảng thời gian 3 tuần này được xem là một chu kỳ điều trị. Khoảng cách giữa 2 liều thuốc tiêm bortezomib liên tiếp nên cách nhau ít nhất 72 giờ.

Uống dexamethason với liều 40 mg vào các ngày 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 và 11 của chu kỳ điều trị thuốc tiêm bortezomib.

Sử dụng 4 chu kỳ điều trị liệu pháp kết hợp này.

Liệu pháp kết hợp với dexamethason và thalidomid

Thuốc tiêm bortezomib dạng bột pha dung dịch tiêm được dùng qua đường tĩnh mạch hoặc tiêm dưới da với liều khuyến cáo $1,3 \text{ mg/m}^2$ diện tích bề mặt cơ thể 2 lần mỗi tuần trong hai tuần vào các ngày 1, 4, 8 và 11 của chu kỳ điều trị 28 ngày. Khoảng thời gian 4 tuần này được xem là một chu kỳ điều trị. Khoảng cách giữa 2 liều thuốc tiêm bortezomib liên tiếp nên cách nhau ít nhất 72 giờ.

Uống 40 mg dexamethason vào các ngày 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 và 11 của chu kỳ điều trị thuốc tiêm bortezomib.

Uống thalidomid với liều 50 mg mỗi ngày vào các ngày từ 1-14 và nếu dung nạp được có thể tăng liều đến 100 mg vào các ngày 15-28, và sau đó có thể tăng thêm đến 200 mg hàng ngày từ chu kỳ 2 (xem Bảng 4).

Bệnh nhân được điều trị với bốn chu kỳ điều trị kết hợp này. Bệnh nhân có ít nhất đáp ứng một phần nên được điều trị thêm 2 chu kỳ bổ sung.

Bảng 4. Liều dùng của liệu pháp kết hợp với bortezomib của bệnh nhân đa u tủy đủ điều kiện ghép tế bào gốc tạo máu và chưa được điều trị trước đó

Thuốc tiêm bortezomib + dexamethason	Chu kỳ 1 đến 4				
	Tuần	1		2	3
	Thuốc tiêm bortezomib ($1,3 \text{ mg/m}^2$)	Ngày 1, 4		Ngày 8, 11	Thời gian nghỉ
	Dexamethason 40 mg	Ngày 1, 2, 3, 4		Ngày 8, 9, 10, 11	-
Thuốc tiêm bortezomib + dexamethason + thalidomid	Chu kỳ 1				
	Tuần	1	2	3	4
	Thuốc tiêm bortezomib ($1,3 \text{ mg/m}^2$)	Ngày 1, 4	Ngày 8, 11	Thời gian nghỉ	Thời gian nghỉ
	Thalidomid 50 mg	Hàng ngày	Hàng ngày	-	-
	Thalidomid 100 mg ^a	-	-	Hàng ngày	Hàng ngày
	Dexamethason 40 mg	Ngày 1, 2, 3, 4	Ngày 8, 9, 10, 11	-	-
	Chu kỳ 2 đến 4 ^b				
Thuốc tiêm bortezomib ($1,3 \text{ mg/m}^2$)	Ngày 1, 4	Ngày 8, 11	Thời gian nghỉ	Thời gian nghỉ	

	Thalidomid 200 mg ^a	Hàng ngày	Hàng ngày	Hàng ngày	Hàng ngày
	Dexamethason 40 mg	Ngày 1, 2, 3, 4	Ngày 8, 9, 10, 11	-	-

^a Liều thalidomid được tăng đến 100 mg từ tuần 3 của chu kỳ 1 chỉ khi liều 50 mg được dung nạp và tăng đến 200 mg từ chu kỳ 2 trở đi nếu liều 100 mg được dung nạp.

^b Có thể lên tới 6 chu kỳ trên những bệnh nhân đạt ít nhất 1 đáp ứng một phần sau 4 chu kỳ.

Điều chỉnh liều trên bệnh nhân đủ điều kiện để ghép

Đối với điều chỉnh liều thuốc tiêm bortezomib, hướng dẫn điều chỉnh liều được mô tả đơn trị liệu nên được tuân theo.

Thêm vào đó, khi phối hợp thuốc tiêm bortezomib với các thuốc hóa trị khác, cần xem xét giảm liều các thuốc này khi có biến cố độc tính theo khuyến cáo trong tờ hướng dẫn sử dụng thuốc.

Liều dùng đối với bệnh nhân u lympho tế bào Mantle chưa được điều trị trước đó (MCL)

Liệu pháp phối hợp với rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin và prednison (VcR-CAP)

Thuốc tiêm bortezomib dạng bột pha dung dịch tiêm được dùng qua tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm dưới da với liều khuyến cáo 1,3 mg/m² diện tích bề mặt cơ thể 2 lần một tuần trong hai tuần vào ngày 1, 4, 8 và 11, tiếp theo là nghỉ 10 ngày còn lại trong chu kỳ từ ngày 12-21. Khoảng thời gian 3 tuần này được xem là một chu kỳ điều trị. Khuyến cáo với 6 chu kỳ thuốc tiêm bortezomib. Đối với bệnh nhân được ghi nhận có đáp ứng đầu tiên ở chu kỳ 6, có thể cho thêm hai chu kỳ thuốc tiêm bortezomib bổ sung. Khoảng cách giữa 2 liều thuốc tiêm bortezomib liên tiếp nên cách nhau ít nhất 72 giờ.

Các thuốc sau đây được dùng vào ngày 1 của mỗi chu kỳ điều trị thuốc tiêm bortezomib 3 tuần bằng đường truyền tĩnh mạch: rituximab ở 375 mg/m², cyclophosphamid ở 750 mg/m² và doxorubicin ở mức 50 mg/m².

Prednison được dùng đường uống ở liều 100 mg/m² vào các ngày 1, 2, 3, 4 và 5 của mỗi chu kỳ điều trị thuốc tiêm bortezomib.

Hướng dẫn điều chỉnh liều ở bệnh nhân u lympho tế bào Mantle chưa được điều trị trước đó

Trước khi bắt đầu mỗi chu kỳ (ngoại trừ chu kỳ 1):

- Số lượng tiểu cầu phải ≥ 100.000 tế bào/ μL và bạch cầu trung tính tuyệt đối (ANC) phải ≥ 1500 tế bào/ μL
- Số lượng tiểu cầu phải ≥ 75.000 tế bào/ μL ở bệnh nhân bị thâm nhập vào tủy xương hoặc sự giảm hãm các tiểu cầu trong lá lách
- Hemoglobin phải ≥ 8 g/dL ($\geq 4,96$ mmol/L)
- Độc tính không thuộc huyết học hồi phục về độ 1 hoặc ban đầu.

Ngưng bortezomib khi có bất kỳ độc tính thuộc huyết học hay không thuộc huyết học độ 3, trừ bệnh thần kinh. Để điều chỉnh liều, xem Bảng 5 dưới đây.

Có thể sử dụng các yếu tố kích thích tạo cụm bạch cầu hạt cho độc tính huyết học theo thực hành tiêu chuẩn sơ tại. Nên xem xét sử dụng dự phòng các yếu tố kích thích tạo cụm bạch cầu hạt trong trường hợp chậm trễ lặp đi lặp lại 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 ở các ngày 4, 8, và 11 trong chu kỳ điều trị kết hợp thuốc tiêm bortezomib, rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin và prednison

Độc tính	Điều chỉnh liều hoặc hoãn sử dụng
<i>Độc tính thuộc huyết học</i>	
<ul style="list-style-type: none">Giảm bạch cầu trung tính độ ≥ 3 kèm sốt, Giảm bạch cầu trung tính độ 4 kéo dài hơn 7 ngày, tiểu cầu < 100.000 tế bào/μL	Hoãn điều trị với bortezomib trong tối đa 2 tuần cho đến khi bệnh nhân có ANC $\geq 0,75 \times 10^9/\text{L}$ và số lượng tiểu cầu $\geq 25 \times 10^9/\text{L}$. <ul style="list-style-type: none">Nếu sau khi hoãn điều trị với bortezomib, độc tính không được giải quyết, ngưng sử dụng Bortezomib.Nếu độc tính được giải quyết chẳng hạn bệnh nhân có ANC $\geq 0,75 \times 10^9/\text{L}$ và số lượng tiểu cầu $\geq 25 \times 10^9/\text{L}$, giảm liều bortezomib xuống 1 bậc (từ $1,3 \text{ mg}/\text{m}^2$ xuống $1 \text{ mg}/\text{m}^2$, hoặc từ $1 \text{ mg}/\text{m}^2$ xuống $0,7 \text{ mg}/\text{m}^2$)
<ul style="list-style-type: none">Nếu số lượng tiểu cầu < 25.000 tế bào/μL, hoặc ANC < 750 tế bào/μL vào ngày dùng thuốc tiêm bortezomib (từ Ngày 1 của mỗi chu kỳ)	Hoãn điều trị với bortezomib
<i>Độc tính không thuộc huyết học độ ≥ 3 được coi có liên quan với bortezomib</i>	Hoãn điều trị với bortezomib cho đến khi triệu chứng của độc tính được giải quyết về độ ≤ 2 . Sau đó, có thể bắt đầu sử dụng lại bortezomib với liều giảm (từ $1,3 \text{ mg}/\text{m}^2$ xuống $1 \text{ mg}/\text{m}^2$, hoặc từ $1 \text{ mg}/\text{m}^2$ xuống $0,7 \text{ mg}/\text{m}^2$). Đối với bệnh đau thần kinh và/ hoặc bệnh thần kinh ngoại biên liên quan đến bortezomib hoãn điều trị hoặc điều chỉnh liều bortezomib như hướng dẫn ở bảng 1.

Ngoài ra, khi thuốc tiêm bortezomib được sử dụng kết hợp với các sản phẩm thuốc hóa trị liệu khác, nên xem xét giảm liều thích hợp cho các sản phẩm thuốc này trong trường hợp độc tính, theo các khuyến cáo trong Bản tóm tắt các đặc tính sản phẩm tương ứng.

Đối tượng đặc biệt

Người cao tuổi

Không có bằng chứng cho thấy rằng điều chỉnh liều là cần thiết ở những bệnh nhân trên 65 tuổi với đa u tủy hoặc với u lympho tế bào Mantle.

Chưa có nghiên cứu nào về việc sử dụng thuốc tiêm bortezomib ở những bệnh nhân cao tuổi với đa u tủy trước đó không được điều trị, những người đủ điều kiện cho hóa trị liệu liều cao với cấy ghép tế bào gốc tạo máu. Do đó không có khuyến nghị liều nào có thể được thực hiện trong nhóm bệnh nhân này.

Bệnh nhân suy gan

Không cần thiết phải điều chỉnh liều khởi đầu ở bệnh nhân suy gan nhẹ và nên điều trị với thuốc tiêm bortezomib theo như liều khuyến cáo. Bệnh nhân suy gan trung bình hoặc nặng nên bắt đầu dùng thuốc tiêm bortezomib ở liều giảm $0,7 \text{ mg}/\text{m}^2$ mỗi lần tiêm trong chu kỳ điều trị đầu tiên, và sau đó tăng liều lên $1,0 \text{ mg}/\text{m}^2$ hoặc giảm liều xuống $0,5 \text{ mg}/\text{m}^2$ dựa trên khả năng dung nạp của bệnh nhân (xem Bảng 6).

Bảng 6: Điều chỉnh liều khởi đầu đối với thuốc tiêm bortezomib ở bệnh nhân suy gan

	Nồng độ bilirubin	Nồng độ SGOT (AST)	Điều chỉnh liều khởi đầu
Nhẹ	$\leq 1,0 \times \text{ULN}$	$> \text{ULN}$	Không cần điều chỉnh
	$> 1,0 - 1,5 \times \text{ULN}$	Bất kỳ	Không cần điều chỉnh
Trung bình	$> 1,5 \times - 3 \times \text{ULN}$	Bất kỳ	Giảm liều thuốc tiêm bortezomib xuống $0,7 \text{ mg/m}^2$ trong chu kỳ đầu tiên. Cân nhắc tăng liều lên $1,0 \text{ mg/m}^2$ hoặc giảm liều xuống $0,5 \text{ mg/m}^2$ trong các chu kỳ tiếp theo dựa trên khả năng dung nạp của bệnh nhân
Nặng	$> 3 \times \text{ULN}$	Bất kỳ	

SGOT = glutamic oxaloacetic transaminase huyết thanh

AST = aspartate aminotransferase

ULN= Giới hạn trên của giá trị bình thường

Bệnh nhân suy thận

Dược động học của bortezomib không bị ảnh hưởng ở bệnh nhân suy thận từ nhẹ đến trung bình (độ thanh thải creatinin $[\text{CrCL}] > 20 \text{ ml/phút/1,73 m}^2$); do đó, điều chỉnh liều là không cần thiết cho những bệnh nhân này. Không biết liệu dược động học của bortezomib có bị ảnh hưởng ở bệnh nhân suy thận nặng không trải qua lọc máu ($\text{CrCL} < 20 \text{ ml/phút/1,73 m}^2$) hay không. Bởi vì thẩm phân có thể làm giảm nồng độ bortezomib, không được sử dụng thuốc tiêm bortezomib sau quá trình thẩm phân.

Bệnh nhân trẻ em

Sự an toàn và hiệu quả của thuốc tiêm bortezomib ở trẻ em dưới 18 tuổi chưa được thiết lập.

Cách dùng

Thuốc tiêm bortezomib được dùng tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm dưới da. Khi tiêm tĩnh mạch, thuốc tiêm bortezomib được tiêm nhanh trong 3-5 giây qua ống thông tĩnh mạch ngoại biên hoặc trung ương và sau đó lọ thuốc được tráng bằng dung dịch NaCl 0,9% để tiêm hết. Khi tiêm dưới da, dung dịch hoàn nguyên được tiêm vào đùi (bên phải hoặc trái) hoặc bụng (bên phải hoặc trái). Nên thay đổi vị trí tiêm để việc tiêm thuốc đạt hiệu quả.

Nếu có phản ứng tại chỗ sau khi tiêm thuốc tiêm bortezomib dưới da, có thể dùng dung dịch thuốc tiêm bortezomib nồng độ thấp (1 mg/mL thay cho $2,5 \text{ mg/mL}$) để tiêm dưới da, hoặc đổi sang dùng đường tiêm tĩnh mạch.

Thận trọng sử dụng

Thuốc tiêm bortezomib là thuốc chống ung thư. Thận trọng trong suốt quá trình bảo quản và pha chế. Nên sử dụng kỹ thuật tiết trùng thích hợp. Nên sử dụng găng tay và đồ bảo hộ để ngăn chặn tiếp xúc trực tiếp với da. Trên lâm sàng, kích ứng da tại chỗ được báo cáo khoảng 5% bệnh nhân, nhưng sự thoát mạch của thuốc tiêm bortezomib không liên quan đến tổn thương mao quản.

Khi tiêm dưới da, thay đổi vị trí tiêm cho mỗi lần tiêm (bắp đùi hoặc bụng). Vị trí tiêm mới nên cách ít nhất một inch (2,54 cm) từ vị trí cũ và không bao giờ tiêm vào các khu vực đau, thâm tím, đỏ, hoặc cứng.

Đã có những trường hợp tử vong khi vô ý tiêm thuốc tiêm bortezomib vào khoang dưới nhện của tủy sống. Thuốc tiêm bortezomib chỉ dùng đường tiêm tĩnh mạch và tiêm dưới da. **KHÔNG TIÊM THUỐC TIÊM BORTEZOMIB VÀO KHOANG DƯỚI NHỆN CỦA TỦY SỐNG.**

Hoàn nguyên/pha chế để tiêm tĩnh mạch và tiêm dưới da

Phải sử dụng kỹ thuật vô trùng thích hợp. Chỉ hoàn nguyên với dung dịch natri clorid 0,9%. Chế phẩm hoàn nguyên phải trong suốt, không màu.

Sử dụng các thể tích dung dịch natri clorid khác nhau để hoàn nguyên các chế phẩm cho các đường dùng khác nhau. Nồng độ hoàn nguyên của dung dịch bortezomib tiêm dưới da (2,5 mg/mL) cao hơn nồng độ dung dịch bortezomib tiêm tĩnh mạch (1 mg/mL). Bởi vì mỗi đường dùng có nồng độ hoàn nguyên khác nhau cần thận trọng khi tính thể tích được dùng.

Với mỗi lọ 3,5 mg cho 1 lần sử dụng phải được hoàn nguyên với mỗi thể tích dung dịch NaCl 0,9% như sau dựa trên đường dùng (Bảng 7)

Bảng 7: Thể tích hoàn nguyên và nồng độ cuối cùng cho tiêm tĩnh mạch và tiêm dưới da

Đường dùng	Bortezomib (mg/lọ)	Dung môi pha loãng (dung dịch natri clorid 0,9%)	Nồng độ cuối cùng của dung dịch bortezomib (mg/mL)
Tiêm tĩnh mạch	3,5mg	3,5mL	1mg/mL
Tiêm dưới da	3,5mg	1,4mL	2,5mg/mL

Liều dùng phải được cá nhân hoá để phòng ngừa quá liều. Sau khi xác định diện tích bề mặt cơ thể của bệnh nhân (BSA) tính bằng mét vuông, sử dụng các công thức sau để tính tổng thể tích (ml) dung dịch hoàn nguyên bortezomib được sử dụng:

- **Tiêm tĩnh mạch [nồng độ 1 mg/mL]**

Liều thuốc tiêm Bortezomib (3,5mg/lọ) (mg/m²) x BSA bệnh nhân (m²)

_____ =
1 mg/ mL

Tổng thể tích thuốc tiêm bortezomib (3,5mg/lọ) (mL) được sử dụng

- **Tiêm dưới da [nồng độ 2,5 mg/mL]**

Liều thuốc tiêm Bortezomib (3,5mg/lọ) (mg/m²) x BSA bệnh nhân (m²)

_____ =
2,5 mg/ mL

Tổng thể tích thuốc tiêm bortezomib (3,5mg/lọ) (mL) được sử dụng

Miếng dán chỉ dẫn đường dùng và nồng độ được dán trên lọ thuốc tiêm bortezomib. Những miếng dán này nên được đặt trực tiếp trên bơm tiêm và lọ thuốc tiêm bortezomib mỗi khi chuẩn bị lọ thuốc tiêm bortezomib để sử dụng nhằm đảm bảo đường dùng chính xác.

Chế phẩm hoàn nguyên phải trong suốt, không màu.

Nên kiểm tra bằng mắt xem chế phẩm để tiêm có các phần tử bất thường và sự đổi màu trước khi sử dụng lọ thuốc và dung dịch tiêm. Nếu có bất kỳ sự đổi màu và phần tử bất thường, chế phẩm đã hoàn nguyên không nên được sử dụng.

Quá trình hủy thuốc thích hợp: Bất cứ chế phẩm không sử dụng hoặc vứt bỏ nên được hủy theo qui định của nước sở tại.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Thuốc tiêm bortezomib chống chỉ định ở những bệnh nhân quá mẫn với bortezomib (không bao gồm phản ứng tại nơi tiêm), boron, hoặc mannitol. Các phản ứng bao gồm phản ứng phản vệ.

Chống chỉ định tiêm bortezomib vào khoang dưới nhện của tủy sống. Đã có trường hợp tử vong xảy ra khi tiêm bortezomib vào khoang dưới nhện của tủy sống.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Khi thuốc tiêm bortezomib được kết hợp với các thuốc khác, phải tham khảo tóm tắt các đặc tính sản phẩm của các thuốc này trước khi bắt đầu điều trị bằng thuốc tiêm bortezomib. Khi sử dụng thalidomid, cần chú ý đặc biệt đến xét nghiệm và phòng ngừa có thai nếu cần.

Tiêm vào khoang dưới nhện tủy sống

Chống chỉ định tiêm bortezomib vào khoang dưới nhện của tủy sống. Đã có trường hợp tử vong xảy ra khi tiêm bortezomib vào khoang dưới nhện của tủy sống.

Độc tính trên tiêu hóa

Điều trị với thuốc tiêm bortezomib có thể gây buồn nôn, tiêu chảy, táo bón và nôn thình thoảng cần điều trị bằng thuốc chống nôn và chống tiêu chảy. Tắc ruột có thể xảy ra. Cần bổ sung nước và điện giải để tránh mất nước. Ngưng bortezomib khi các triệu chứng này trầm trọng.

Giảm tiểu cầu/giảm bạch cầu trung tính

Giảm tiểu cầu và giảm bạch cầu trung tính liên quan đến thuốc tiêm bortezomib tuân theo tính chu kỳ với số lần xuất hiện sau liều cuối cùng của mỗi chu kỳ và thường hồi phục trước khi bắt đầu chu kỳ tiếp theo. Tính chu kỳ của giảm tiểu cầu và bạch cầu trung tính có hồi phục duy trì hằng định trong các nghiên cứu về đa u tủy và u lympho tế bào mantle, không có bằng chứng giảm tiểu cầu tích lũy hoặc giảm bạch cầu trong các phác đồ điều trị được nghiên cứu.

Định kỳ theo dõi số lượng máu toàn phần (CBC) trong suốt quá trình điều trị với thuốc tiêm bortezomib. Đo lượng tiểu cầu trước mỗi liều bortezomib. Điều chỉnh liều/liệu trình đối với giảm tiểu cầu. Xuất huyết tiêu hoá và nội sọ đã xảy ra trong quá trình giảm tiểu cầu liên quan tới thuốc tiêm bortezomib. Truyền máu và chăm sóc hỗ trợ, theo các hướng dẫn được công bố.

Tái kích hoạt virus Herpes zoster

Dự phòng kháng virus được khuyến cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng thuốc tiêm bortezomib.

Trong nghiên cứu pha III ở bệnh nhân đa u tủy trước đó không được điều trị, tỷ lệ tái phát herpes zoster về tổng thể thường gặp hơn ở những bệnh nhân được điều trị bằng thuốc tiêm bortezomib + melphalan + prednison so với melphalan + prednison (14% so với 4% tương ứng).

Tái kích hoạt và nhiễm viêm gan B (HBV)

Khi sử dụng rituximab kết hợp với thuốc tiêm bortezomib, việc sàng lọc HBV phải luôn được thực hiện ở những bệnh nhân có nguy cơ nhiễm HBV trước khi bắt đầu điều trị. Người mang

bệnh viêm gan B và bệnh nhân có tiền sử viêm gan B phải được theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu lâm sàng và xét nghiệm của nhiễm HBV hoạt động trong và sau khi điều trị phối hợp rituximab với thuốc tiêm bortezomib. Dự phòng kháng virus nên được xem xét. Tham khảo Tóm tắt đặc tính sản phẩm của rituximab để biết thêm thông tin.

Bệnh lý chất trắng đa ổ tiến triển (PML)

Các trường hợp rất hiếm gặp với nguyên nhân không rõ của nhiễm virus John Cunningham (JC), dẫn đến PML và tử vong, đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng thuốc tiêm bortezomib. Bệnh nhân được chẩn đoán với PML có liệu pháp ức chế miễn dịch trước hoặc đồng thời. Hầu hết các trường hợp PML được chẩn đoán trong vòng 12 tháng sau liệu thuốc tiêm bortezomib đầu tiên. Bệnh nhân nên được theo dõi thường xuyên cho bất kỳ triệu chứng thần kinh mới hoặc xấu đi hoặc dấu hiệu có thể gợi ý đến PML như là một phần của chẩn đoán phân biệt các vấn đề CNS. Nếu nghi ngờ chẩn đoán PML, bệnh nhân nên được giới thiệu đến một chuyên gia về PML và các biện pháp chẩn đoán thích hợp cho PML nên được bắt đầu. Ngừng sử dụng thuốc tiêm bortezomib nếu PML được chẩn đoán.

Bệnh thần kinh ngoại biên

Điều trị với thuốc tiêm bortezomib gây ra bệnh lý thần kinh ngoại biên mà nổi bật là bệnh lý thần kinh cảm giác ngoại biên; tuy nhiên, một vài trường hợp được báo cáo bệnh lý thần kinh cảm giác trầm trọng và thần kinh vận động ngoại biên. Bệnh nhân có những triệu chứng (tê, đau hoặc cảm giác nóng bỏng tay hoặc chân) và/hoặc các dấu hiệu bệnh thần kinh ngoại biên trước đó có thể sẽ bị nặng thêm (bao gồm \geq độ 3) trong khi điều trị bằng thuốc tiêm bortezomib. Bệnh nhân nên được theo dõi các triệu chứng đau thần kinh, như là cảm giác nóng bỏng, tăng cảm giác, dị cảm, khó chịu, đau thần kinh hoặc suy kiệt. Có thể xem xét tiêm dưới da thuốc tiêm bortezomib khi bắt đầu điều trị ở bệnh nhân có tiền sử hoặc có nguy cơ cao về bệnh lý thần kinh ngoại biên. Bệnh nhân mới bị đau thần kinh ngoại biên hoặc bị nặng lên khi điều trị với thuốc tiêm bortezomib có thể cần giảm liều và/ hoặc thay đổi chế độ điều trị.

Động kinh

Động kinh đã được báo cáo không phổ biến ở bệnh nhân không có tiền sử động kinh hoặc động kinh trước đó. Cần có sự chăm sóc đặc biệt khi điều trị bệnh nhân có bất kỳ yếu tố nguy cơ nào bị động kinh.

Hạ huyết áp

Tỷ lệ đối tượng bị hạ huyết áp (hạ huyết áp tư thế, hạ huyết áp thể đứng và những trường hợp hạ huyết áp khác không được nêu rõ) được quan sát trong suốt quá trình điều trị. Nên thận trọng khi điều trị ở những bệnh nhân có tiền sử ngất, bệnh nhân dùng các thuốc được biết có liên quan với hạ huyết áp, và những bệnh nhân bị mất nước. Xử trí hạ huyết áp tư thế/thể đứng có thể bao gồm điều chỉnh liều thuốc điều trị cao huyết áp, bù nước, và/hoặc dùng mineralcorticoid và/hoặc các chất kích thích thần kinh giao cảm.

Hội chứng bệnh não sau có thể hồi phục (PRES)

Hội chứng bệnh não sau có thể hồi phục được (PRES; trước đây là hội chứng bệnh lý chất trắng não sau có thể hồi phục được (RPLS) đã xảy ra ở bệnh nhân sử dụng thuốc tiêm bortezomib. PRES là một rối loạn thần kinh hiếm gặp, có thể hồi phục, có thể biểu hiện bằng động kinh, tăng huyết áp, đau đầu, hôn mê, lú lẫn, mù và những rối loạn thần kinh và thị giác khác. Hình ảnh não, tốt nhất là MRI (chụp cộng hưởng từ) được dùng để chẩn đoán xác định ở bệnh nhân tiến triển PRES, nên ngừng Bortezomib. Không rõ độ an toàn khi điều trị trở lại bằng bortezomib ở bệnh nhân đã từng bị PRES.

Độc tính trên tim

Sự xuất hiện cấp tính hoặc đợt kịch phát suy tim xung huyết, và/hoặc đợt mới giảm phân suất tống máu thất trái đã xảy ra trong quá trình điều trị với thuốc tiêm bortezomib, kể cả báo cáo ở những bệnh nhân không có các yếu tố nguy cơ làm giảm phân suất tống máu thất trái. Nên theo dõi chặt chẽ bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ hoặc đang có bệnh tim. Trong các nghiên cứu lâm sàng, có những trường hợp cá biệt chỉ kéo dài đoạn QT chưa xác định được nguyên nhân.

Độc tính trên phổi

Hội chứng suy hô hấp cấp (ARDS) và viêm phổi thâm nhiễm lan tỏa cấp tính do các tác nhân gây bệnh không xác định, như là viêm phổi khu trú, viêm phổi mô kẽ, thâm nhiễm phổi xảy ra ở bệnh nhân dùng thuốc tiêm bortezomib. Một vài biến cố này gây chết người.

Đã có những báo cáo tăng áp động mạch phổi liên quan đến sử dụng thuốc tiêm bortezomib khi không có suy thất trái hay bệnh phổi đáng kể.

Trong trường hợp bệnh nhân có các triệu chứng ở tim-phổi mới xuất hiện hoặc trở nên xấu đi, Xem xét gián đoạn thuốc tiêm bortezomib cho đến khi chẩn đoán xác định nhanh chóng và phù hợp được tiến hành.

Suy thận

Các biến chứng thận thường gặp ở bệnh nhân đa u tủy. Bệnh nhân suy thận cần được theo dõi chặt chẽ.

Suy gan

Bortezomib được chuyển hóa bởi các enzym gan. Nồng độ của bortezomib tăng ở bệnh nhân suy gan vừa hoặc nặng; những bệnh nhân này nên được giảm liều và theo dõi chặt chẽ các độc tính.

Độc tính trên gan

Các trường hợp suy gan cấp tính đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng cùng lúc nhiều loại thuốc và đang có những bệnh lý nghiêm trọng khác. Các rối loạn khác tại gan đã được báo cáo bao gồm viêm gan, tăng enzyme gan, và tăng bilirubin huyết. Những thay đổi này có thể trở lại bình thường khi ngưng sử dụng bortezomib. Thông tin về việc sử dụng lại thuốc này cho các bệnh nhân trên vẫn còn hạn chế.

Hội chứng ly giải khối u

Hội chứng ly giải khối u đã được báo cáo khi điều trị với thuốc tiêm bortezomib. Bệnh nhân có nguy cơ bị hội chứng ly giải khối u là những bệnh nhân có tổng khối tế bào ác tính lớn trước điều trị. Cần theo dõi cẩn thận và thận trọng ở những bệnh nhân này.

Các thuốc sử dụng đồng thời

Bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ khi dùng bortezomib kết hợp với các chất ức chế CYP3A4 mạnh. Cần thận trọng khi bortezomib được kết hợp với cơ chất CYP3A4 hoặc CYP2C19.

Chức năng gan bình thường cần được xác nhận và thận trọng ở những bệnh nhân dùng thuốc hạ đường huyết đường uống.

Phản ứng trung gian phức hợp miễn dịch tiềm ẩn

Các phản ứng trung gian phức hợp miễn dịch tiềm ẩn, như phản ứng kiểu bệnh huyết thanh, viêm đa khớp với phát ban và viêm cầu thận tăng sinh đã được báo cáo không thường xuyên. Bortezomib nên ngưng nếu xảy ra phản ứng nghiêm trọng.

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

Ngừa thai ở nam và nữ

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

Phụ nữ có thai

Không có dữ liệu lâm sàng cho bortezomib liên quan đến phơi nhiễm trong khi mang thai. Khả năng gây quái thai của bortezomib chưa được nghiên cứu đầy đủ.

Trong các nghiên cứu tiền lâm sàng, bortezomib không có ảnh hưởng đến sự phát triển phôi/thai ở chuột và thỏ ở liều cao nhất được sử dụng cho con mẹ. Các nghiên cứu trên động vật để xác định ảnh hưởng của bortezomib đối với sự phát triển và sự phát triển sau khi sinh đã không được tiến hành, thuốc tiêm bortezomib không nên được sử dụng trong khi mang thai trừ khi tình trạng lâm sàng của người phụ nữ phải điều trị bằng thuốc tiêm bortezomib.

Nếu thuốc tiêm bortezomib được sử dụng trong khi mang thai, hoặc nếu bệnh nhân có thai trong khi đang sử dụng thuốc, bệnh nhân nên được thông báo về khả năng gây nguy hiểm cho thai nhi.

Thalidomid là một chất gây quái thai gây quái thai được biết đến gây ra dị tật bẩm sinh đe dọa tính mạng nghiêm trọng. Thalidomid được chống chỉ định trong thai kỳ và ở phụ nữ có khả năng sinh đẻ trừ khi tất cả các điều kiện của chương trình phòng ngừa mang thai được đáp ứng. Bệnh nhân nhận thuốc tiêm bortezomib kết hợp với thalidomide nên tuân theo chương trình phòng ngừa thai của thalidomid. Tham khảo Tóm tắt đặc tính sản phẩm của thalidomide để biết thêm thông tin.

Phụ nữ cho con bú

Chưa được biết bortezomib có bài tiết qua sữa mẹ hay không. Do nhiều thuốc được bài tiết qua sữa mẹ và do khả năng gặp các phản ứng phụ nghiêm trọng cho trẻ đang bú mẹ, quyết định ngừng cho con bú hoặc ngừng thuốc trong quá trình điều trị, cần tính đến tầm quan trọng của thuốc đối với người mẹ.

Khả năng sinh sản

Các nghiên cứu khả năng sinh sản không được tiến hành với thuốc tiêm bortezomib.

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC

Thuốc tiêm bortezomib có thể gây mệt mỏi, chóng mặt, ngất, hạ huyết áp tư thế/ hạ huyết áp thể đứng. Khuyến bệnh nhân không nên lái xe hay vận hành máy móc nếu thấy các triệu chứng này.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Bortezomib là chất nền của enzym cytochrome P450 3A4, 2C19 và 1A2.

Các chất ức chế CYP3A4

Dùng đồng thời với ketoconazole, một chất ức chế CYP3A4 mạnh, làm tăng nồng độ bortezomib 35% ở 12 bệnh nhân. Bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu ngộ độc bortezomib và xem xét giảm liều bortezomib khi bortezomib được chỉ định phối hợp với các chất ức chế CYP3A4 mạnh (như ketoconazole, ritonavir).

Các chất ức chế CYP2C19

Dùng đồng thời với omeprazole, một chất ức chế CYP2C19 mạnh, không ảnh hưởng đến nồng độ bortezomib trên 17 bệnh nhân.

Các chất cảm ứng CYP3A4

Dùng đồng thời với rifampin, một chất cảm ứng CYP3A4 mạnh, cho thấy làm giảm nồng độ bortezomib ít nhất 45%. Vì nghiên cứu tương tác thuốc (n = 6) không được thiết kế để xác định ảnh hưởng tối đa của rifampin đối với dược động học bortezomib, giảm hơn 45% có thể xảy ra. Hiệu quả có thể giảm khi dùng Bortezomib kết hợp với chất cảm ứng CYP3A4 mạnh; do đó, việc sử dụng đồng thời với các chất cảm ứng CYP3A4 mạnh không được khuyến cáo ở những bệnh nhân dùng Bortezomib for injection.

St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) có thể làm giảm nồng độ bortezomib không dự đoán được, nên tránh dùng đồng thời.

Dexamethasone

Sử dụng đồng thời với dexamethasone, chất cảm ứng CYP3A4 yếu, không ảnh hưởng đến nồng độ bortezomib trên 7 bệnh nhân.

Melphalan-Prednisone

Dùng đồng thời melphalan-prednisone làm tăng nồng độ bortezomib 17% ở 21 bệnh nhân. Tuy nhiên, sự gia tăng được xem không có liên quan đến lâm sàng.

Trong các thử nghiệm lâm sàng, hạ đường huyết và tăng đường huyết là không phổ biến và thường được báo cáo ở bệnh nhân đái tháo đường dùng thuốc hạ đường huyết đường uống. Bệnh nhân dùng thuốc trị đái tháo đường uống khi điều trị bằng thuốc tiêm bortezomib có thể cần theo dõi sát mức đường huyết và điều chỉnh liều thuốc trị đái tháo đường.

Tương kỵ: Sản phẩm này không được trộn với các thuốc khác ngoại trừ những thuốc được kể ra trong phần "Cách dùng".

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Các tác dụng không mong muốn sau đây cũng được bàn đến trong các phần khác của tờ hướng dẫn:

- Bệnh thần kinh ngoại biên [xem mục cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc]
- Hạ huyết áp [xem mục cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc]
- Độc tính trên tim mạch [xem mục cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc]
- Độc tính trên phổi [xem mục cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc]
- Hội chứng bệnh não sau có thể hồi phục (PRES) [xem mục cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc]
- Độc tính trên tiêu hóa [xem mục cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc]
- Giảm tiểu cầu/giảm bạch cầu trung tính [xem mục cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc]
- Hội chứng ly giải khối u [xem mục cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc]
- Độc tính trên gan [xem mục cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc]

Tác dụng không mong muốn từ các nghiên cứu lâm sàng

Các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng trên lâm sàng đã được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân điều trị với thuốc tiêm bortezomib khi đơn trị liệu hoặc kết hợp với các liệu pháp hóa trị liệu khác. Những nghiên cứu này được thực hiện ở những bệnh nhân có khối u ác tính thuộc huyết học và các khối u rắn.

Rối loạn về máu và hệ bạch huyết: thiếu máu, hội chứng đông máu rải rác nội mạch, giảm bạch cầu đo sốt, giảm bạch cầu lympho, giảm bạch cầu.

Rối loạn trên tim mạch: Đau thắt ngực, rung nhĩ, cuồng nhĩ, nhịp tim chậm, tim ngừng đập do xoang, bệnh cơ tim amyloid, block nhĩ thất hoàn toàn, thiếu máu cơ tim, nhồi máu cơ tim, viêm màng ngoài tim, tràn dịch màng tim, xoắn đỉnh, nhịp nhanh thất

Rối loạn tai và tai trong: Giảm thích lực, chóng mặt

Rối loạn ở mắt: Nhìn mờ, viêm kết mạc, kích ứng mắt.

Rối loạn tiêu hóa: Đau bụng, chướng bụng, khó nuốt, táo bón, viêm dạ dày ruột, xuất huyết tiêu hóa, nôn ra máu, viêm tá tràng xuất huyết, liệt ruột, tắc ruột già, liệt tắc ruột, viêm phúc mạc, tắc ruột non, thủng ruột già, loét miệng, phân đen, viêm tụy cấp, đốm xuất huyết ở niêm mạc miệng, trào ngược dạ dày thực quản

Rối loạn toàn thân và tại chỗ tiêm: Ón lạnh, phù, phù ngoại biên, ban đỏ chỗ tiêm, đau dây thần kinh, đau chỗ tiêm, kích ứng, mệt mỏi, viêm tĩnh mạch.

Rối loạn gan mật: Ứ mật, xuất huyết gan, tăng bilirubin máu, huyết khối tĩnh mạch cửa, viêm gan, suy gan.

Rối loạn hệ miễn dịch: Phản ứng phản vệ, phản ứng quá mẫn do thuốc, phản ứng phức hợp miễn dịch trung gian, phù mạch, phù thanh quản.

Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng: Bệnh do nấm *Aspergillus*, nhiễm khuẩn huyết, viêm phế quản, nhiễm khuẩn đường tiết niệu, nhiễm virus herpes, nhiễm khuẩn do *Listeria*, viêm mũi-họng, viêm phổi, nhiễm khuẩn đường hô hấp trên, sốc nhiễm trùng, nhiễm toxoplasmosis, nhiễm nấm *Candida* ở miệng, viêm mũi, nhiễm khuẩn liên quan đến đặt ống thông (catheter).

Tổn thương, nhiễm độc và các biến chứng do thủ thuật: Biến chứng liên quan đến đặt ống thông, gãy xương, tụ máu dưới màng cứng.

Khi hơi bệnh: tăng cân.

Rối loạn dinh dưỡng và chuyển hóa: Mất nước, hạ canxi huyết, tăng uric huyết, hạ kali huyết, tăng kali huyết, hạ natri huyết, tăng natri huyết.

Rối loạn cơ xương khớp và mô liên kết: Đau khớp, đau lưng, đau xương, đau cơ, đau các chi.

Rối loạn thần kinh: Mất điều hòa vận động, hôn mê, chóng mặt, nói lắp, loạn cảm, rối loạn thần kinh thực vật, bệnh não, bại não, động kinh cơn lớn, đau đầu, đột quy chảy máu não, rối loạn vận động, đau dây thần kinh, chèn ép tủy sống, liệt, đau dây thần kinh sau, cơn thiếu máu thoáng qua.

Rối loạn tâm thần: Kích động, lo âu, lú lẫn, mất ngủ, trạng thái tâm thần bị biến đổi, rối loạn tâm thần, có ý định tự sát.

Rối loạn thận và đường tiết niệu: Sạn thận, thận ứ nước, co thắt bàng quang, tiểu ra máu, viêm bàng quang xuất huyết, tiểu không tự chủ, bí tiểu, suy thận (cấp và mạn), viêm cầu thận tăng sinh.

Rối loạn hô hấp, rối loạn lồng ngực và trung thất: Hội chứng suy hô hấp cấp, tổn thương phổi do hít phải, xẹp phổi, tắc nghẽn đường hô hấp mạn tính, ho, khó nuốt, khó thở, khó thở khi gắng sức, chảy máu cam, ho ra máu, thâm nhiễm phổi, tràn dịch màng phổi, viêm phổi, suy hô hấp, tăng áp động mạch phổi.

Rối loạn da và mô dưới da: Mày đay, phù mắt, phát ban (có thể ngứa), viêm tiểu mạch máu ở da, ngứa.

Rối loạn mạch máu: Tại biến mạch máu não, xuất huyết não, huyết khối tĩnh mạch sâu, tăng huyết áp, nghẽn mạch ngoại biên, thuyên tắc động mạch phổi, tăng áp động mạch phổi.

Kinh nghiệm sau khi đưa thuốc ra thị trường

Các phản ứng phụ sau đây đã được xác định từ kinh nghiệm sử dụng thuốc tiêm bortezomib trên toàn thế giới sau khi đưa thuốc ra thị trường. Bởi vì những phản ứng này được báo cáo một cách tự nguyện từ một dân số có kích thước không chắc chắn nên không thể ước tính được tần suất một cách đáng tin cậy hoặc đưa ra mối quan hệ nhân quả với việc sử dụng thuốc: block nhĩ thất hoàn toàn, tràn dịch màng ngoài tim, viêm đại tràng do thiếu máu, bệnh não, rối loạn thần kinh thực vật, điếc hai bên, hội chứng đông máu rải rác nội mạch, viêm gan, viêm tụy cấp, bệnh não chất trắng đa ổ tiến triển, bệnh phổi thâm nhiễm cấp tính, PRES - hội chứng bệnh não sau có thể hồi phục (trước đây là RPLS- hội chứng bệnh lý chất trắng não sau có thể hồi phục), hội chứng hoại tử độc biểu bì, sốt cấp tính do bệnh da ưa neutrophil (hội chứng Sweet), viêm màng não do herpes, bệnh thần kinh thị giác, mù và bệnh về mắt do herpes

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Chưa có thuốc giải độc đặc hiệu cho quá liều thuốc tiêm bortezomib. Ở người, tử vong đã xảy ra khi dùng liều lớn hơn 2 lần liều được khuyến cáo đã được báo cáo, có liên quan đến khởi phát cấp tính hạ huyết áp triệu chứng và giảm tiểu cầu. Trong trường hợp quá liều, dấu hiệu sống còn của bệnh nhân nên được theo dõi và điều trị hỗ trợ thích hợp.

Nghiên cứu trên khỉ và chó cho thấy liều tiêm tĩnh mạch bortezomib cao khoảng 2 lần liều được khuyến cáo trên lâm sàng trên cơ sở tính bằng mg/m^2 thấy có liên quan đến tăng nhịp tim, giảm co thắt, hạ huyết áp và chết. Nghiên cứu ở chó, thấy có sự tăng nhẹ đoạn QT dẫn đến tử vong. Ở khỉ, liều $3,0 \text{ mg}/\text{m}^2$ và cao hơn (xấp xỉ gấp 2 lần liều khuyến cáo trên lâm sàng) dẫn đến hạ huyết áp sau 1 giờ tiêm thuốc, và chết sau 12 đến 14 giờ dùng thuốc.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Cơ chế tác dụng

Bortezomib là chất ức chế đảo nghịch hoạt tính giống chymotrypsin trên proteasome 26S của tế bào động vật có vú. Proteasome 26S là phức hợp protein lớn thoái biến protein ubiquitin. Tồn tại trong cơ thể con đường ubiquitin-proteasome đóng vai trò thiết yếu trong điều hòa nồng độ các protein đặc hiệu nội bào, do đó duy trì hằng định nội mô bên trong tế bào. Ức chế proteasome 26S ngăn chặn sự phân giải protein đích mà có thể ảnh hưởng dòng thác tín hiệu bên trong tế bào. Sự cản trở cơ chế hằng định nội mô bình thường có thể dẫn đến chết tế bào. Thử nghiệm đã khẳng định rằng bortezomib là thuốc độc tế bào đối với nhiều loại tế bào ung thư khác nhau trên *in vitro*. Bortezomib gây trì hoãn sự phát triển khối u trên *in vivo* theo kiểu khối u không lâm sàng, bao gồm u đa tủy.

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

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Sau khi tiêm tĩnh mạch liều $1 \text{ mg}/\text{m}^2$ và $1,3 \text{ mg}/\text{m}^2$ ở 24 bệnh nhân đa u tủy ($n=12$ / mỗi mức độ liều), nồng độ bortezomib tối đa trong huyết tương (C_{max}) trung bình sau liều đầu tiên (ngày 1) tương ứng là 57 và 112 ng/ml. Ở những liều tiếp theo, khi dùng 2 lần mỗi tuần, nồng độ tối đa trung bình trong huyết tương quan sát thấy là từ 67-106 ng/ml ở liều $1 \text{ mg}/\text{m}^2$ và 89-120 ng/ml ở liều $1,3 \text{ mg}/\text{m}^2$. Thời gian bán thải trung bình của bortezomib sau khi dùng đa liều là từ 40 đến 193 giờ sau khi dùng liều $1 \text{ mg}/\text{m}^2$ và từ 76 đến 108 giờ sau khi dùng liều $1,3 \text{ mg}/\text{m}^2$. Độ thanh thải toàn phần tương ứng với liều $1 \text{ mg}/\text{m}^2$ và $1,3 \text{ mg}/\text{m}^2$ là 102 và 112 l/h đối với liều đầu tiên

và trong khoảng từ 15 đến 32 l/h tương ứng với liều 1 mg/m² và 1,3mg/m² ở những liều tiếp theo.

Sau khi tiêm bolus tĩnh mạch hoặc tiêm dưới da liều 1,3 mg/m² trên bệnh nhân đa u tủy (n=14 đối với tiêm tĩnh mạch, n=17 đối với tiêm dưới da), nồng độ toàn thân sau khi dùng liều lặp lại (AUC_{last}) khi tiêm dưới da tương đương với tiêm tĩnh mạch. Nồng độ tối đa C_{max} sau khi tiêm dưới da (20,4 ng/mL) thấp hơn tiêm tĩnh mạch (223 ng/mL). Tỷ số trung bình AUC_{last} là khoảng 0,99 và khoảng tin cậy 90% là 80,18% - 122,80%.

Phân bố

Thể tích phân bố trung bình của bortezomib từ 498 đến 1884 L/m² sau khi dùng liều đơn hoặc lặp lại ở mức liều 1,0mg/m² hoặc 1,3mg/m² đối với bệnh nhân đa u tủy. Điều này cho thấy bortezomib phân bố rộng rãi ở các mô ngoại biên. Tỷ lệ gắn kết của bortezomib với protein huyết tương người trung bình khoảng 83% trên khoảng nồng độ từ 100 đến 1000ng/mL.

Chuyển hóa

Nghiên cứu trên *in vitro* với tiểu thể gan người và enzym cytochrome P450 có biểu hiện chuỗi DNA của người cho thấy bortezomib được chuyển hóa chính bằng cách oxy hóa thông qua enzym cytochrome P450 3A4, 2C19, 1A2. Bortezomib được chuyển hóa không đáng kể qua các enzyme CYP 2D6 và 2C9. Đường chuyển hóa chính là khử gốc boronate tạo thành 2 chất chuyển hóa khử boronate và sau đó chịu sự thủy phân để tạo ra nhiều chất chuyển hóa. Chất chuyển hóa deboronate-bortezomib là chất không có hoạt tính như chất ức chế proteasome 26S. Những dữ liệu huyết tương trộn vào của 8 bệnh nhân ở thời điểm 10 phút và 30 phút sau khi tiêm cho thấy nồng độ của chất chuyển hóa trong huyết tương thấp hơn so với phân tử mẹ.

Thời trừ

Thời gian bán thải trung bình (t_{1/2}) của bortezomib khi dùng nhiều liều trong khoảng 40-193 giờ. Bortezomib được loại bỏ nhanh hơn sau liều đầu tiên so với liều tiếp theo. Độ thanh thải toàn thân trung bình là 102 và 112 l/h sau liều đầu tiên với liều 1,0 mg/m² và 1,3 mg/m², và dao động từ 15 đến 32 l/h và 18 đến 32 l/h sau liều tiếp theo cho liều 1,0 mg/m² và 1,3 mg/m², tương ứng.

Dược động học ở các dân số đặc biệt

Suy gan

Ảnh hưởng của suy gan trên dược động học của bortezomib được đánh giá trên 60 bệnh nhân ung thư ở các liều tiêm tĩnh mạch bortezomib khác nhau, từ 0,5 đến 1,3 mg/m². Khi so sánh với bệnh nhân có chức năng gan bình thường, suy gan nhẹ không làm thay đổi diện tích dưới đường cong của bortezomib ở liều bình thường. Tuy nhiên, các giá trị AUC trung bình ở liều bình thường tăng khoảng 60% ở những bệnh nhân suy gan trung bình hoặc nặng. Do đó, liều khởi đầu thấp hơn được khuyến cáo ở những bệnh nhân suy gan trung bình hoặc nặng, và những bệnh nhân này cần được theo dõi chặt chẽ.

Suy thận

Nghiên cứu dược động học được tiến hành trên những bệnh nhân có mức suy thận khác nhau, được phân nhóm tùy theo giá trị độ thanh thải creatinin (CrCL) như sau: Bình thường (CrCL ≥ 60mL/phút/1,73m², n=12), nhẹ (CrCL=40-59mL/phút/1,73m², n=10), trung bình (CrCL=20-39mL/phút/1,73m², n=9), và nặng (CrCL < 20mL/phút/1,73m², n=3). Một nhóm bệnh nhân lọc thận được tiêm thuốc sau khi chạy thận cũng được đưa vào nghiên cứu (n=8). Các bệnh nhân được tiêm tĩnh mạch liều 0,7 đến 1,3 mg/m² bortezomib 2 lần/tuần. Nồng độ của bortezomid (diện tích dưới đường cong được chuẩn hóa theo liều và nồng độ đỉnh) là gần như nhau giữa tất cả các nhóm.

Tuổi, giới tính và chủng tộc

Tuổi: Phân tích dữ liệu sau liều đầu tiên của chu kỳ 1 (ngày 1) trên 39 bệnh nhân đa u tủy đã được tiêm tĩnh mạch liều 1 mg/m² và 1,3 mg/m² cho thấy AUC và C_{max} bình thường hóa theo cả hai liều có xu hướng thấp hơn trên các bệnh nhân trẻ tuổi hơn. Bệnh nhân < 65 tuổi (n=26) AUC và C_{max} bình thường hóa theo liều trung bình thấp hơn khoảng 25% so với những người ≥ 65 tuổi (n=13).

Giới tính: Các giá trị trung bình AUC và C_{max} bình thường hóa theo liều tương tự nhau giữa bệnh nhân nam (n=22) và nữ (n=17) sau liều đầu tiên của chu kỳ 1 cho liều 1 và 1,3 mg/m².

Chủng tộc: Ảnh hưởng của chủng tộc trên nồng độ bortezomib không thể đánh giá được vì hầu hết các bệnh nhân là người da trắng.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 1 lọ.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC

Điều kiện bảo quản:

Bảo quản không quá 30°C. Tránh ánh sáng.

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Hạn dùng dung dịch sau khi pha hoàn nguyên: 8 giờ ở 25°C khi pha với dung dịch natri clorid 0,9 %.

Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS.

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

Mylan Laboratories Limited [OTL]

Plot No. 284 B, Bommasandra – Jigani Link Road, Industrial Area, Anekal Taluk, Bangalore – 560105, Ấn Độ.

