

Khác: bệnh giống cúm.

#### Hướng dẫn cách xử trí ADR

Theo dõi sát các ADR để xử trí kịp thời. Xem xét ngừng telmisartan và sử dụng các thuốc khác thay thế.

#### Liều lượng và cách dùng

**Cách dùng:** Uống thuốc trong hoặc ngoài bữa ăn.

#### Liều dùng

**Người lớn:**

Điều trị tăng huyết áp vô căn: liều phụ thuộc vào từng bệnh nhân. Liều dùng khuyến cáo là 40 mg/lần/ngày. Có thể có hiệu quả với liều 20 mg/ngày ở một số bệnh nhân. Có thể tăng liều telmisartan đến liều tối đa 80 mg/lần/ngày để đạt được huyết áp mục tiêu. Có thể dùng telmisartan phối hợp với các thuốc lợi tiểu nhóm thiazid như hydrochlorothiazid và sự phối hợp này cho thấy hydrochlorothiazid có tác dụng hạ áp hiệp đồng với telmisartan. Khi cần tăng liều phải lưu ý tác dụng hạ huyết áp tối đa thường đạt được sau 4 - 8 tuần bắt đầu điều trị. Với bệnh nhân tăng huyết áp nặng điều trị telmisartan với liều tới 160 mg dùng đơn lẻ và dùng phối hợp với hydrochlorothiazid 12,5 - 25 mg/ngày đều dung nạp tốt và hiệu quả. Phòng ngừa bệnh lý và tử vong do tim mạch: Liều khuyến cáo là 80 mg/lần/ngày. Chưa biết được liệu các liều thấp hơn 80 mg telmisartan có hiệu quả trong việc phòng ngừa bệnh lý và tử vong do tim mạch. Khuyến cáo nên theo dõi huyết áp khi bắt đầu điều trị với telmisartan để phòng ngừa bệnh lý và tử vong do tim mạch, và nếu cần có thể điều chỉnh liều để đạt được huyết áp thấp hơn.

**Suy thận:** Nhà sản xuất khuyến cáo liều đầu tiên là 20 mg/lần/ngày ở bệnh nhân suy thận nặng.

**Suy gan:** Không nên dùng quá 40 mg/lần/ngày ở bệnh nhân suy gan nhẹ và trung bình. Tránh dùng khi suy gan nặng hoặc tắc mật.

**Người cao tuổi:** Không cần chỉnh liều.

**Trẻ em:** An toàn và hiệu quả của thuốc chưa được xác định.

#### Tương tác thuốc

**Aliskiren:** Không sử dụng đồng thời aliskiren với telmisartan ở bệnh nhân bị đái tháo đường, bệnh nhân suy thận.

**Digoxin:** Khi sử dụng đồng thời với telmisartan, nồng độ đỉnh và nồng độ đáy của digoxin tăng tương ứng 49% và 20%. Do vậy, cần theo dõi nồng độ digoxin khi bắt đầu, điều chỉnh hoặc ngừng sử dụng telmisartan.

**Lithi:** Nồng độ trong huyết thanh và độc tính của lithi có thể tăng lên khi phối hợp với telmisartan. Nếu việc sử dụng phối hợp là cần thiết, nên theo dõi cẩn thận nồng độ lithi trong huyết thanh.

**NSAID:** Có thể làm giảm tác dụng hạ huyết áp của telmisartan.

**Thuốc lợi tiểu thiazid hoặc lợi tiểu quai:** Điều trị trước bằng thuốc lợi tiểu liều cao như furosemid (thuốc lợi tiểu quai) và hydrochlorothiazid (thuốc lợi tiểu thiazid) có thể dẫn đến suy giảm thể tích và có nguy cơ hạ huyết áp khi bắt đầu điều trị bằng telmisartan.

**Các thuốc điều trị tăng huyết áp khác:** Tác dụng hạ huyết áp của telmisartan có thể tăng lên khi sử dụng đồng thời các sản phẩm thuốc hạ huyết áp khác.

**Corticosteroid toàn thân:** Có thể làm giảm tác dụng của telmisartan.

#### Quá liều và xử trí

Biểu hiện nổi bật nhất của quá liều telmisartan là hạ huyết áp và nhịp tim nhanh, nhịp tim chậm cũng có thể xảy ra. Cần tiến hành điều trị hỗ trợ nếu có triệu chứng hạ huyết áp. Telmisartan không bị loại bỏ ra khỏi cơ thể khi chạy thận nhân tạo.

*Cập nhật lần cuối: 2019.*

## TEMOZOLOMID

**Tên chung quốc tế:** Temozolomide.

**Mã ATC:** L01AX03.

**Loại thuốc:** Thuốc chống ung thư.

#### Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang: 5 mg, 20 mg, 100 mg, 140 mg, 180 mg, 250 mg.

Thuốc tiêm: 100 mg.

#### Dược lực học

Temozolomid là dẫn xuất của imidazotetrazin, là một tiền thuốc, không có tác dụng dược lý. Temozolomid được tự động thủy phân thành hoạt chất có tác dụng gây độc tế bào 5-(3-methyltriazen-1-yl) imidazol-4-carboxamid (MTIC), không cần enzym xúc tác trong điều kiện sinh lý của các mô mà nó phân bố. MTIC gây độc tế bào thông qua việc alkyl hóa ADN tại vị trí O<sup>6</sup> và N<sup>7</sup> của guanin trong ADN. Điều đó dẫn tới sợi đôi ADN bị gãy và chết theo chương trình. Temozolomid là tác nhân gây độc tế bào không phụ thuộc vào chu kỳ tế bào.

#### Dược động học

**Hấp thu:** Temozolomid hấp thu nhanh và hoàn toàn qua đường tiêu hóa, sinh khả dụng theo đường uống xấp xỉ 100%. Thời gian trung bình để thuốc đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương là từ 0,5 giờ đến 1,5 giờ sau khi uống. Thức ăn làm giảm tốc độ và mức độ hấp thu, cụ thể là làm giảm AUC khoảng 9%, giảm C<sub>max</sub> khoảng 32% và kéo dài T<sub>max</sub> đến 2 giờ.

**Phân bố:** Thể tích phân bố của thuốc mẹ là 0,4 lít/kg, tỷ lệ gắn kết với protein huyết tương khoảng 15%. Thuốc xâm nhập nhanh qua hàng rào máu - não, đạt nồng độ trong dịch não tủy bằng khoảng 35 - 39% so với trong huyết tương.

**Chuyển hóa:** Temozolomid là tiền thuốc, được biến đổi nhanh nhờ quá trình thủy phân không thông qua enzym tại pH sinh lý thành MTIC. Chất này được đào thải dưới dạng CO<sub>2</sub> và 5-aminoimidazol-4-carboxamid (AIC), một chất có trong thành phần tự nhiên của nước tiểu. Cytocrom P450 có vai trò không đáng kể trong quá trình chuyển hóa của temozolomid và MTIC.

**Thải trừ:** Nửa đời thải trừ ra khỏi huyết tương của temozolomid khoảng 1,8 giờ. Thuốc được thải trừ chủ yếu qua thận. Khi dùng đường uống, trong nước tiểu 24 giờ có khoảng 5 - 10% thuốc dạng nguyên vẹn, phần còn lại được đào thải dưới dạng acid temozolomid, AIC hoặc chất chuyển hóa phân cực không xác định.

Dược động học của thuốc trên người suy gan mức độ nhẹ và vừa tương tự như người có chức năng gan bình thường. Độ thanh thải của temozolomid không phụ thuộc vào tuổi, chức năng thận, hoặc tình trạng sử dụng thuốc lá. Trẻ em có AUC cao hơn so với người lớn tuy nhiên liều dung nạp tối đa ở cả người lớn và trẻ em là 1 000 mg/m<sup>2</sup> một chu kỳ.

#### Chỉ định

Kết hợp với xạ trị để điều trị u nguyên bào thần kinh đệm đa hình mới chẩn đoán ở người lớn và sau đó tiếp tục được dùng đơn trị liệu để điều trị duy trì.

Điều trị u nguyên bào ác tính như u nguyên bào thần kinh đệm đa hình hoặc u sao bào không biệt hóa giai đoạn tiến triển hoặc tái phát sau khi điều trị bằng phác đồ chuẩn, ở trẻ em từ 3 tuổi trở lên và người lớn.

#### Chống chỉ định

Quá mẫn với temozolomid.

Mẫn cảm với dacarbazin (vì cả hai thuốc đều bị chuyển hóa thành MTIC).

Bị ức chế tùy nặng.

**Thận trọng**

Nhiễm trùng cơ hội (như viêm phổi do *Pneumocystis jirovecii*) và tái hoạt động của các bệnh nhiễm trùng (như viêm gan B) đã được ghi nhận khi điều trị bằng temozolomid. Cần phải điều trị dự phòng viêm phổi do *Pneumocystis jirovecii* ở những bệnh nhân xạ trị kết hợp với phác đồ dùng temozolomid 42 ngày (hoặc tối đa 49 ngày) không phụ thuộc số lượng bạch cầu lympho. Nếu bệnh nhân bị giảm bạch cầu lympho, tiếp tục dùng dự phòng cho đến khi cải thiện về cấp độ 1 trở xuống. Nguy cơ gặp viêm phổi do *Pneumocystis jirovecii* gia tăng khi dùng thuốc dài ngày. Cần giám sát chặt chẽ khả năng viêm phổi do *Pneumocystis jirovecii* trên tất cả bệnh nhân, đặc biệt là bệnh nhân có dùng kèm corticoid.

Viêm gan do virus viêm gan B tái hoạt động gây tử vong đã được báo cáo. Trước khi dùng temozolomid trên bệnh nhân có virus viêm gan B dương tính, cần tham vấn chuyên gia về bệnh gan. Trong quá trình điều trị bằng temozolomid cần giám sát bệnh nhân và xử trí phù hợp.

Viêm màng não do herpes thậm chí tử vong đã được ghi nhận trên bệnh nhân dùng temozolomid phối hợp với xạ trị, có hoặc không có corticoid.

Độc tính trên gan, thậm chí tử vong do suy gan đã được ghi nhận. Cần kiểm tra chức năng gan của bệnh nhân trước khi điều trị, giữa đợt điều trị 42 ngày và sau mỗi chu kỳ điều trị. Nếu có bất thường cần đánh giá lợi ích và nguy cơ trước khi bắt đầu hoặc khi quyết định tiếp tục điều trị, bao gồm cả nguy cơ tử vong do suy gan cấp. Độc tính trên gan có thể xuất hiện sau vài tuần khi kết thúc điều trị với temozolomid.

Đã có báo cáo về một số trường hợp hiếm gặp hội chứng loạn sản tủy và u ác tính thứ phát, bao gồm cả bạch cầu dòng tủy.

Bệnh nhân dùng temozolomid có nguy cơ bị ức chế tủy xương, bao gồm bất sản tủy kéo dài dẫn đến thiếu máu bất sản thậm chí tử vong trong một vài trường hợp temozolomid được dùng kèm với các thuốc gây thiếu máu bất sản khác. Do vậy cần đảm bảo xét nghiệm máu để giám sát điều trị. Bệnh nhân cao tuổi và phụ nữ cho thấy nguy cơ này cao hơn các nhóm khác trong các thử nghiệm lâm sàng.

Nôn và buồn nôn là ADR phổ biến, do vậy cần sử dụng thuốc chống nôn và dự phòng phù hợp.

**Thời kỳ mang thai**

Không có dữ liệu dùng thuốc trên phụ nữ mang thai. Trên động vật thí nghiệm, thuốc gây dị tật thai và độc phôi ở mức liều thấp hơn liều dùng trên người. Phụ nữ trong tuổi sinh sản cần sử dụng các biện pháp tránh thai hữu hiệu. Nếu phải dùng thuốc trong thời kỳ mang thai, bệnh nhân phải được đánh giá nguy cơ tổn hại đến thai nhi.

Thuốc có nguy cơ gây vô sinh không hồi phục ở nam giới. Đồng thời thuốc có tác dụng gây đột biến gen, do đó tránh có con ít nhất 6 tháng sau khi điều trị bằng temozolomid.

**Thời kỳ cho con bú**

Không rõ temozolomid có phân bố vào sữa mẹ hay không. Nên ngừng nuôi con bằng sữa mẹ trong thời gian dùng thuốc vì khả năng nguy cơ trên nữ nhi.

**Tác dụng không mong muốn (ADR)****Rất thường gặp**

Toàn thân: chán ăn, mệt mỏi.

Thần kinh: co giật, liệt nửa người, đau đầu, rối loạn hoặc mất chức năng ngôn ngữ.

Tiêu hóa: tiêu chảy, táo bón, buồn nôn, nôn.

Da và mô mềm: phát ban, rụng tóc.

**Thường gặp**

Toàn thân: sốt, hội chứng giả cúm, suy nhược, ốm mệt, đau, phù nề, phù ngoại vi.

Nhiễm trùng: nhiễm trùng, nhiễm virus herpes, viêm họng, nấm miệng.

Máu và bạch huyết: sốt giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu, giảm tế bào lympho, giảm bạch cầu, thiếu máu.

Miễn dịch: các phản ứng dị ứng.

Nội tiết và chuyển hóa: hội chứng Cushing, tăng đường huyết.

Tâm thần: trầm cảm, lo âu, lú lẫn, mất ngủ, kích động, mất trí nhớ.

Thần kinh: mất điều hòa, mất cân bằng, suy giảm nhận thức, suy giảm tập trung, giảm ý thức, chóng mặt, giảm trí nhớ, rối loạn thần kinh, dị cảm, buồn ngủ, rối loạn lời nói, rối loạn vị giác, run rẩy.

Mắt và thị giác: nhìn mờ, rối loạn thị giác, khiếm khuyết tầm nhìn, mất thị lực bán phần, nhìn đôi.

Thính giác: điếc, đau tai, chóng mặt, ù tai.

Tim mạch: xuất huyết, tắc mạch phổi, huyết khối tĩnh mạch sâu, tăng huyết áp.

Hô hấp: viêm phổi, khó thở, viêm xoang, viêm phế quản, ho, nhiễm trùng hô hấp trên.

Tiêu hóa: viêm miệng, đau bụng, khó tiêu, khó nuốt, tăng enzym gan, tăng hoặc giảm cân.

Da và mô mềm: ban đỏ, khô da, ngứa.

Cơ - xương - khớp: đau cơ, yếu cơ, các bệnh về cơ, đau khớp, đau lưng, đau cơ xương.

Thận, tiết niệu: tiểu nhiều, tiểu tiện không tự chủ.

**Ít gặp**

Nguy cơ gây u hoặc ung thư: hội chứng loạn sản tủy xương, gây ung thư thứ phát bao gồm bệnh bạch cầu tủy bào.

Máu và bạch huyết: giảm toàn bộ huyết cầu, giảm huyết cầu kéo dài, thiếu máu bất sản, đốm xuất huyết.

Miễn dịch: sốc phản vệ.

Nội tiết và chuyển hóa: giảm kali huyết, tăng phosphatase kiềm.

Tâm thần: rối loạn hành vi, rối loạn cảm xúc, ảo giác, thờ ơ.

Thần kinh: tình trạng động kinh, rối loạn ngoại tháp, bất thường dáng đi, phối hợp mất nhịp nhàng, liệt nửa người, rối loạn cảm giác, rối loạn khứu giác, tăng nhạy cảm.

Mắt: khô mắt, giảm thị lực.

Thính giác: rối loạn thính giác, viêm tai giữa, tăng nhạy cảm với âm thanh.

Tim mạch: trống ngực, xuất huyết não, đờ bưng, bốc hỏa.

Hô hấp: suy hô hấp, viêm phổi kẽ, xơ hóa phổi, xung huyết mũi.

Tiêu hóa: căng bụng, đại tiện không tự chủ, rối loạn dạ dày ruột, trĩ, khô miệng, suy gan, tổn thương gan, viêm gan, ứ mật, tăng bilirubin huyết.

Da và mô mềm: hoại tử thượng bì nhiễm độc, hội chứng Stevens-Johnson, phù mạch, hồng ban đa dạng, ban đỏ, tróc da, phản ứng nhạy cảm ánh sáng, nổi mề đay, viêm da, tăng tiết mồ hôi, tăng sắc tố bất thường.

Thận, tiết niệu: khó tiểu.

Sinh sản: xuất huyết âm đạo, rong kinh, vô kinh, viêm âm đạo, đau vú, liệt dương.

**Chưa xác định được tần suất**

Phản ứng do thuốc làm tăng bạch cầu ái toan và triệu chứng toàn thân (hội chứng DRESS).

**Hướng dẫn cách xử trí ADR**

Trên những bệnh nhân có hiện tượng giảm lympho bào trong giai đoạn điều trị phối hợp, cần phải điều trị dự phòng viêm phổi do *Pneumocystis* cho đến khi độc tính giảm bạch cầu lympho về mức độ 1 trở xuống.

Có thể dùng thuốc chống nôn để giảm bớt triệu chứng buồn nôn, nôn.

Khi gặp các ADR trên hệ tạo máu và không trên hệ tạo máu, cần giảm liều dùng và ngừng điều trị nếu cần (xem phần Liều lượng và cách dùng).

### Liều lượng và cách dùng

#### Cách dùng

Temozolomid được dùng theo đường uống hoặc tiêm truyền tĩnh mạch.

Liều dùng đường tĩnh mạch trong vòng 90 phút bằng với liều dùng theo đường uống. Sự tương đương sinh học này chỉ khi thuốc được đưa theo đường tĩnh mạch trong vòng 90 phút.

Với đường uống, temozolomid được dùng ngày một lần, nuốt nguyên viên với một cốc nước đầy. Nếu nang thuốc vô tình bị mở, cần hết sức thận trọng để không hít phải thuốc hoặc tiếp xúc trực tiếp với da và niêm mạc. Trong trường hợp nang thuốc bị vỡ, dùng găng tay và kính bảo hộ để tránh tiếp xúc với thuốc. Hấp thụ của thuốc bị ảnh hưởng bởi thức ăn, do đó nên uống thuốc vào 1 thời điểm thống nhất so với bữa ăn giữa các ngày dùng thuốc. Nên uống vào lúc đói để hạn chế buồn nôn và nôn. Thời điểm phù hợp để uống thuốc có thể là trước khi đi ngủ. Có thể uống thuốc chống nôn trước hoặc ngay sau khi uống temozolomid. Nếu bệnh nhân nôn sau khi uống thuốc, không uống bù thuốc của ngày hôm đó. Bác sĩ nên xác định ngay số lượng viên nang theo từng loại hàm lượng mà bệnh nhân sẽ phải dùng dựa trên liều thuốc đã được kê đơn. Cần lựa chọn giữa các loại viên hàm lượng khác nhau một cách phù hợp để làm tròn liều ít nhất có thể ( $\pm 2,5$  mg). Cần có biện pháp giúp bệnh nhân tránh nhầm lẫn giữa các loại viên hàm lượng khác nhau. Khi dùng đường tĩnh mạch, lọ thuốc phải đưa về nhiệt độ phòng trước khi pha. Cho 41 ml nước cất pha tiêm vào lọ thuốc chứa 100 mg temozolomid để được dung dịch thuốc có nồng độ 2,5 mg/ml, xoay nhẹ lọ thuốc cho tan hết, không lắc. Dung dịch đã pha có thể bảo quản ở nhiệt độ phòng (25 °C) tới 14 giờ (bao gồm cả thời gian truyền). Dung dịch đã pha phải được kiểm tra cảm quan trước khi tiêm, nếu thấy lọ thuốc có vẩn phải bỏ. Không tiếp tục pha loãng dung dịch đã pha trước khi dùng. Sử dụng kỹ thuật vô khuẩn để lấy một lần một thể tích thuốc cần thiết (tối đa 40 ml) trong các lọ đã pha để chuyển vào túi truyền rỗng dung tích 250 ml. Cần sử dụng thiết bị phù hợp để bơm thuốc theo đường tĩnh mạch trong vòng 90 phút. Phải tráng đường truyền trước và sau khi bơm thuốc.

#### Liều lượng

*U nguyên bào thần kinh đệm đa hình mới chẩn đoán ở người lớn:* Temozolomid được dùng trong giai đoạn phối hợp với xạ trị (giai đoạn phối hợp) và tiếp tục duy trì đơn trị liệu trong 6 chu kỳ (giai đoạn duy trì).

*Giai đoạn phối hợp:* Để phối hợp với xạ trị, liều điều trị khởi đầu của temozolomid là 75 mg/m<sup>2</sup>/ngày, trong 42 ngày, phối hợp với xạ trị tại chỗ (60 Gy chia làm 30 phân liều). Không khuyến cáo giảm liều trong giai đoạn phối hợp nhưng có thể phải tạm ngừng hoặc ngừng hẳn việc dùng thuốc nếu xuất hiện độc tính.

Nên làm xét nghiệm công thức máu trong quá trình điều trị (hàng tuần) bằng temozolomid. Tiêu chí quyết định tiếp tục dùng thuốc bao gồm: bạch cầu đa nhân trung tính tuyệt đối (ANC)  $\geq 1,5 \times 10^9$ /lít, số lượng tiểu cầu  $\geq 100 \times 10^9$ /lít và độc tính không phải trên hệ tạo máu từ cấp độ 1 trở xuống (ngoại trừ rụng tóc, buồn nôn và nôn). Nếu đạt, nên thực hiện trị liệu bằng temozolomid liên tục hàng ngày trong 42 ngày (có thể lên tới 49 ngày).

Tạm ngừng điều trị bằng temozolomid nếu ANC trong khoảng từ  $0,5 \times 10^9$ /lít đến dưới  $1,5 \times 10^9$ /lít, hoặc số lượng tiểu cầu trong khoảng từ  $10 \times 10^9$ /lít đến dưới  $100 \times 10^9$ /lít, hoặc xuất hiện độc tính không phải trên hệ tạo máu ở cấp độ 2 (ngoại trừ rụng tóc, buồn nôn và nôn). Có thể dùng thuốc trở lại khi các tiêu chí quyết

định tiếp tục dùng thuốc như trên đạt yêu cầu.

Ngừng hẳn việc dùng thuốc (không tiếp tục dùng cả giai đoạn này và giai đoạn duy trì) khi ANC  $< 0,5 \times 10^9$ /lít, số lượng tiểu cầu  $< 10 \times 10^9$ /lít, hoặc xuất hiện độc tính không phải trên hệ tạo máu ở cấp độ 3 và 4 (ngoại trừ rụng tóc, buồn nôn và nôn).

*Giai đoạn duy trì:* 4 tuần sau khi bệnh nhân hoàn thành trị liệu phối hợp, bắt đầu tiến hành điều trị duy trì, gồm 6 chu kỳ. Chu kỳ đầu tiên của giai đoạn này, liều temozolomid là 150 mg/m<sup>2</sup> bề mặt da/ngày dùng 1 lần/ngày trong 5 ngày liên tục, tiếp theo là thời gian nghỉ thuốc 23 ngày.

Trong quá trình điều trị, nên xét nghiệm công thức máu vào ngày 22 (21 ngày sau khi dùng liều temozolomid đầu tiên) và sau đó theo dõi hàng tuần cho đến khi ANC  $\geq 1,5 \times 10^9$ /lít, số lượng tiểu cầu  $\geq 100 \times 10^9$ /lít. Chỉ bắt đầu chu kỳ tiếp theo khi ANC và số lượng tiểu cầu vượt các giá trị trên. Việc điều chỉnh liều ở chu kỳ tiếp theo cần căn cứ vào giá trị xét nghiệm máu thấp nhất và độc tính không trên hệ tạo máu ở mức độ cao nhất của chu kỳ trước.

Chu kỳ 2 đến 6, liều temozolomid có thể nâng lên 200 mg/m<sup>2</sup>/ngày nếu các độc tính không thuộc hệ tạo máu ở chu kỳ 1 từ mức độ 2 trở xuống và ANC  $\geq 1,5 \times 10^9$ /lít, số lượng tiểu cầu  $\geq 100 \times 10^9$ /lít. Liều này được dùng trong 5 ngày của mỗi chu kỳ nếu không xuất hiện độc tính. Nếu không tăng liều lên 200 mg/m<sup>2</sup>/ngày ở chu kỳ 2 thì không nên thực hiện việc nâng liều ở các chu kỳ tiếp theo.

Nếu có bất cứ độc tính nào như ANC  $< 1,0 \times 10^9$ /lít, số lượng tiểu cầu  $< 50 \times 10^9$ /lít hoặc độc tính không trên hệ tạo máu ở mức độ 3 (trừ tác dụng rụng tóc, nôn và buồn nôn), liều dùng temozolomid trong 5 ngày của chu kỳ sau giảm đi 50 mg/m<sup>2</sup>/ngày. Nếu liều của chu kỳ trước đã giảm về mức 100 mg/m<sup>2</sup>/ngày mà vẫn có độc tính trên hệ tạo máu (trừ tác dụng rụng tóc, nôn và buồn nôn) ở mức độ 4 hoặc độc tính tiếp tục duy trì ở mức độ 3 sau khi giảm liều cũng ngừng temozolomid.

*Điều trị u nguyên bào ác tính giai đoạn tiến triển hoặc tái phát ở trẻ em từ 3 tuổi trở lên và người lớn:*

*Liều khởi đầu:* 150 mg/m<sup>2</sup>/ngày  $\times$  5 ngày đầu tiên của chu kỳ 28 ngày.

#### Các liều tiếp theo:

Trong quá trình điều trị, nên xét nghiệm công thức máu vào ngày 22 (21 ngày sau khi dùng liều temozolomid đầu tiên) và sau đó theo dõi hàng tuần cho đến khi ANC  $\geq 1,5 \times 10^9$ /lít, số lượng tiểu cầu  $\geq 100 \times 10^9$ /lít. Chỉ bắt đầu chu kỳ tiếp theo khi ANC và số lượng tiểu cầu vượt các giá trị trên.

Nếu giá trị vào ngày bắt đầu chu kỳ tiếp theo và giá trị giảm thấp nhất của ANC và tiểu cầu của chu kỳ trước đó ở ngưỡng ANC  $\geq 1,5 \times 10^9$ /lít, số lượng tiểu cầu  $\geq 100 \times 10^9$ /lít thì có thể tăng liều lên mức 200 mg/m<sup>2</sup>/ngày (hoặc duy trì liều này) trong 5 ngày đầu của chu kỳ 28 ngày tiếp theo.

Nếu ANC  $< 1,0 \times 10^9$ /lít, số lượng tiểu cầu  $< 50 \times 10^9$ /lít ở bất cứ chu kỳ nào, liều dùng temozolomid trong 5 ngày của chu kỳ sau giảm đi 50 mg/m<sup>2</sup>/ngày nhưng không giảm liều xuống dưới 100 mg/m<sup>2</sup>/ngày.

Nếu ANC và số lượng tiểu cầu không ở ngưỡng tăng hoặc giảm liều như trên, trì hoãn điều trị đến khi có thể bắt đầu chu kỳ tiếp theo và dùng với liều khởi đầu.

Temozolomid được dùng đến khi bệnh tiến triển. Thời gian điều trị tối ưu chưa được xác định tuy nhiên đã có bệnh nhân dùng thuốc tới 2 năm.

#### Người suy gan và suy thận:

Dựa vào đặc điểm dược động học của thuốc, không cần chỉnh liều trên bệnh nhân suy gan, thận. Tuy nhiên vẫn cần thận trọng giám

sát những bệnh nhân này.

**Tương tác thuốc**

Thực ăn làm giảm hấp thu của temozolomid (xem phần Dược động học).

Sử dụng acid valproic làm giảm thanh thải của temozolomid khoảng 5%. Tuy vậy không rõ mức độ ảnh hưởng trên lâm sàng. Không có các nghiên cứu về ảnh hưởng của temozolomid trên chuyển hóa và thải trừ của các thuốc khác. Tuy vậy ít có nguy cơ tương tác dược động học với các thuốc khác do temozolomid không ảnh hưởng đến chuyển hóa ở gan và liên kết ít với protein huyết tương.

Temozolomid khi dùng cùng các thuốc ức chế tùy xương có thể làm tăng nguy cơ ức chế tùy xương.

**Quá liều và xử trí**

*Triệu chứng:* Một bệnh nhân dùng quá liều với tổng liều tới 10 000 mg trong một chu kỳ và kéo dài hơn 5 ngày. ADR ghi nhận được trên bệnh nhân này là thiếu máu bất sản, sốt, suy đa tạng và tử vong. Có các báo cáo về việc bệnh nhân sử dụng quá 5 ngày (tới 64 ngày), gặp các ADR bao gồm ức chế tùy, kèm hoặc không kèm theo nhiễm khuẩn, trong một số trường hợp tình trạng nặng và kéo dài dẫn đến tử vong.

*Xử trí:* Trong các trường hợp quá liều, cần giám sát chặt chẽ huyết học và điều trị hỗ trợ nếu cần thiết.

*Cập nhật lần cuối:* 2020.

**TENECTEPLASE**

**Tên chung quốc tế:** Tenecteplase.

**Mã ATC:** B01AD11.

**Loại thuốc:** Thuốc tiêu huyết khối.

**Dạng thuốc và hàm lượng**

Thuốc tiêm tĩnh mạch: 50 mg (kèm theo ống nước cất 10 ml).

**Dược lực học**

Tenectaplaste thúc đẩy quá trình tiêu sợi huyết bằng cách gắn với fibrin và chuyển plasminogen thành plasmin. Tenecteplase về cơ bản giống alteplase, chỉ khác ở 3 đột biến điểm làm cho thuốc đặc hiệu hơn với fibrin, kháng với các chất ức chế hoạt hóa plasminogen (PAI-1) với thời gian tác dụng dài hơn so với alteplase.

**Dược động học**

*Phân bố:* Thể tích phân bố tỷ lệ với trọng lượng cơ thể và thể tích huyết tương.

*Chuyển hóa:* chủ yếu qua gan.

Nửa đời thải trừ 2 pha: Ban đầu 20 - 24 phút, sau đó 90 - 130 phút.

*Thải trừ:* 99 - 119 ml/phút.

**Chỉ định**

Thuốc làm tan huyết khối để giảm nguy cơ tử vong liên quan tới nhồi máu cơ tim cấp.

Điều trị thuyên tắc phổi cấp.

**Chống chỉ định**

Mẫn cảm với thuốc.

Chảy máu trong cấp, tiền sử tai biến mạch máu não, phẫu thuật nội sọ hoặc tùy sống, chấn thương trong vòng 2 tháng, u nội sọ, dị dạng động mạch tĩnh mạch, phình mạch, chảy máu tạng, tăng huyết áp nặng không thể kiểm soát.

**Thận trọng**

ADR thường gặp nhất khi dùng tenecteplase là xuất huyết. Phần lớn bệnh nhân dùng tenecteplase trong các nghiên cứu lâm sàng thường dùng đồng thời với aspirin và heparin, do đó, khó xác định

biến chứng xuất huyết có phải do một mình tenecteplase hay không. Tắc mạch do cholesterol hiếm khi gặp ở bệnh nhân dùng thuốc tan huyết khối. Tuy nhiên có thể gây tử vong.

Loạn nhịp tim có thể xuất hiện do tan cục máu đông ở mạch vành. Phản ứng kiểu dị ứng hiếm khi được ghi nhận.

Việc tạo kháng thể khi dùng lặp lại các chất ức chế plasminogen, bao gồm tenecteplase chưa được nghiên cứu có hệ thống. Đã có báo cáo về sự xuất hiện kháng thể ở 3 bệnh nhân. Cần thận trọng khi dùng cho bệnh nhân đã từng dùng thuốc trước đây.

Chưa xác định rõ độ an toàn và hiệu quả khi dùng cho trẻ em dưới 18 tuổi.

**Thời kỳ mang thai**

Thuốc có thể làm tăng nguy cơ chảy máu ở phụ nữ mang thai, cần cân nhắc giữa lợi ích với nguy cơ có thể xảy ra cho thai nhi.

**Thời kỳ cho con bú**

Chưa biết thuốc có vào sữa mẹ không, cần thận trọng khi dùng cho phụ nữ cho con bú.

**Tác dụng không mong muốn (ADR)**

*Thường gặp:* chảy máu nhẹ.

*Ít gặp:* đột quỵ, chảy máu cam, xuất huyết tiêu hóa, tiết niệu, xuất huyết nặng, chảy máu tại chỗ đặt cathete.

*Hiếm gặp:* sốc phản vệ, phù mạch, tắc mạch do cholesterol, phù hầu họng, ban, xuất huyết nội sọ, xuất huyết đường hô hấp, xuất huyết màng bụng, mê đay, hạ huyết áp.

**Hướng dẫn cách xử trí ADR**

Nếu xảy ra xuất huyết nặng khi phối hợp giữa tenecteplase với heparin hoặc các chất ức chế tiêu cầu, cần ngưng dùng thuốc phối hợp. Có thể đảo ngược tác dụng chống đông máu của heparin bằng protamin sulfate.

Có thể hạn chế hạ huyết áp bằng cách nâng cao chân, hoặc giảm tốc độ truyền hoặc tạm dừng thuốc.

**Liều lượng và cách dùng**

*Cách dùng:* Tiêm tĩnh mạch trong vòng 5 giây. Tổng liều khuyến cáo không quá 50 mg, dựa trên cân nặng cơ thể và cân tiêm càng sớm càng tốt từ khi có triệu chứng nhồi máu cơ tim cấp, trong vòng 30 phút từ khi nhập viện cấp cứu.

**Liều dùng**

Cân nặng cơ thể (kg)	Liều tenecteplase (mg)
< 60	30
≥ 60 đến < 70	35
≥ 70 đến < 80	40
≥ 80 đến < 90	45
≥ 90	50

**Tương tác thuốc**

*Tenecteplase có thể làm tăng nồng độ/tác dụng của:* Các thuốc chống đông, dabigatran etexilat, dẫn chất prostacyclin.

*Tenecteplase có thể bị tăng nồng độ/tác dụng khi dùng đồng thời với:* Các thuốc chống kết tập tiểu cầu, các thảo dược có hoạt tính chống kết tập tiểu cầu hoặc chống đông máu, limaprost, salicylat.

*Tenecteplase có thể bị giảm nồng độ/tác dụng khi dùng đồng thời với:* Aprotinin.

**Quá liều và xử trí**

Hậu quả của quá liều có thể là tăng nguy cơ xuất huyết. Nếu xảy ra xuất huyết nặng, có thể xem xét các biện pháp truyền huyết tương hoặc tiểu cầu.

*Cập nhật lần cuối:* 2017.