

Rx

Truzoma Capsules 100mg

Temozolomide 100mg

THUỐC ĐỘC



Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Để xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

1.1. Thành phần được chất

Temozolomide 100mg

1.2. Thành phần tá dược

Lactose anhydrous, colloidal silicon dioxide, sodium starch glycolate, tartaric acid, stearic acid.

Vỏ nang: Gelatin, titanium dioxide, yellow iron oxide, red iron oxide

Mực in: Shellac, dehydrated alcohol, isopropyl alcohol, butyl alcohol, propylene glycol, purified water, strong ammonia solution, potassium hydroxide, black iron oxide (E 172).

2. DẠNG BÀO CHẾ

Viên nang cứng

Mô tả:

Viên nang cứng có nắp màu hồng đục/thân màu trắng đục được in chữ “LP” bằng mực đen lên nắp nang và “606” bằng mực đen lên thân nang, bên trong chứa bột màu trắng đến hồng.

3. CHỈ ĐỊNH

Temozolomide được chỉ định để điều trị:

- Bệnh nhân người lớn bị u nguyên bào thần kinh đệm đa dạng mới được chẩn đoán, được sử dụng đồng thời với xạ trị (RT) và sau đó dưới dạng điều trị đơn trị liệu.

- Bệnh nhân trẻ em từ 3 tuổi trở lên, thanh thiếu niên và người lớn bị u thần kinh đệm ác tính, như u nguyên bào thần kinh đệm đa dạng hoặc u tế bào hình sao mất biệt hóa, được xác định tái phát hoặc tiến triển sau điều trị chuẩn.

4. CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Temozolomide chỉ nên được kê đơn bởi các bác sĩ có kinh nghiệm trong điều trị ung thư não.

Có thể dùng liệu pháp chống nôn (*Xem phần cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Liều lượng

Bệnh nhân người lớn bị u nguyên bào thần kinh đệm đa dạng mới được chẩn đoán

Temozolomide được dùng kết hợp với xạ trị khu trú (pha điều trị đồng thời), tiếp theo đó là 6 chu kỳ đơn trị liệu bằng temozolomide (TMZ) (pha đơn trị liệu).

Pha trị liệu đồng thời

Dùng TMZ đường uống ở liều 75 mg/m²/ngày trong 42 ngày đồng thời với xạ trị khu trú (60 Gy dùng trong 30 phân đoạn). Không khuyến cáo giảm liều, nhưng việc trì hoãn hoặc ngừng điều trị bằng TMZ nên được quyết định mỗi tuần căn cứ theo tiêu chuẩn độc tính về huyết học và ngoài huyết học. Có thể tiếp tục dùng TMZ trong suốt thời gian 42 ngày điều trị đồng thời (lên đến 49 ngày) nếu tất cả các điều kiện sau được đáp ứng:

- số lượng bạch cầu trung tính tuyệt đối (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- số lượng tiểu cầu $\geq 100 \times 10^9/l$
- độc tính ngoài huyết học theo tiêu chuẩn độc tính chung (common toxicity criteria – CTC) $\leq$ độ 1 (ngoại trừ rụng tóc, buồn nôn và nôn).

Trong khi điều trị nên xét nghiệm công thức máu toàn phần mỗi tuần. Nên ngưng liều tạm thời hoặc ngừng điều trị bằng TMZ vĩnh viễn trong pha điều trị đồng thời theo tiêu chuẩn độc tính về huyết học và ngoài huyết học được nêu trong Bảng 1

<i>Bảng 1. Tạm ngưng liều hoặc ngừng điều trị bằng TMZ trong khi điều trị đồng thời xạ trị và TMZ</i>		
Độc tính	Tạm ngưng liều TMZ ^a	Ngưng điều trị bằng TMZ
Số lượng bạch cầu trung tính tuyệt đối	$\geq 0,5$ và $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Số lượng tiểu cầu	≥ 10 và $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
Độc tính ngoài huyết học theo tiêu chuẩn độc tính chung (CTC) (ngoại trừ rụng tóc, buồn nôn và nôn)	Độ 2 theo CTC	Độ 3 hoặc 4 theo CTC
a: Tiếp tục điều trị bằng TMZ đồng thời khi tất cả các điều kiện sau được đáp ứng: số lượng bạch cầu trung tính tuyệt đối (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$; số lượng tiểu cầu $\geq 100 \times 10^9/l$; độc tính ngoài huyết học theo CTC $\leq$ độ 1 (ngoại trừ rụng tóc, buồn nôn và nôn).		

Pha đơn trị liệu

Bốn tuần sau khi hoàn thành pha điều trị đồng thời bằng TMZ + xạ trị (RT), TMZ được dùng đến 6 chu kỳ điều trị đơn trị liệu. Liều dùng trong chu kỳ 1 (đơn trị liệu là 150 mg/m^2 , một lần mỗi ngày trong 5 ngày, sau đó là 23 ngày không điều trị. Khi bắt đầu chu kỳ 2, tăng liều lên 200 mg/m^2 nếu độc tính ngoài huyết học theo tiêu chuẩn độc tính chung (CTC) đối với chu kỳ 1 $\leq$ độ 2 (ngoại trừ rụng tóc, buồn nôn và nôn), số lượng bạch cầu trung tính tuyệt đối (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$ và số lượng tiểu cầu $\geq 100 \times 10^9/l$. Nếu không tăng liều ở chu kỳ 2 thì không nên tăng liều trong các chu kỳ tiếp theo. Một khi đã tăng liều, liều được duy trì ở mức $200 \text{ mg/m}^2/\text{ngày}$ trong 5 ngày đầu tiên của mỗi chu kỳ tiếp theo ngoại trừ trường hợp độc tính xảy ra. Giảm liều và ngừng điều trị trong pha đơn trị liệu nên được áp dụng theo Bảng 2 và 3.

Trong khi điều trị nên xét nghiệm công thức máu toàn phần vào ngày thứ 22 (21 ngày sau liều TMZ đầu tiên). Nên giảm liều hoặc ngừng điều trị theo Bảng 3.

<i>Bảng 2. Mức liều TMZ trong điều trị đơn trị liệu</i>		
Mức liều	Liều TMZ ($\text{mg/m}^2/\text{ngày}$)	Ghi chú
-1	100	Giảm liều do độc tính trước đó
0	150	Liều dùng trong chu kỳ 1
1	200	Liều dùng trong các chu kỳ 2 - 6 khi không có độc tính

<i>Bảng 3. Giảm liều hoặc ngừng điều trị bằng TMZ trong khi điều trị đơn trị liệu</i>		
Độc tính	Giảm TMZ 1 mức liều ^a	Ngưng điều trị bằng TMZ
Số lượng bạch cầu trung tính tuyệt đối	$< 1,0 \times 10^9/l$	Xem chú thích b
Số lượng tiểu cầu	$< 50 \times 10^9/l$	Xem chú thích b

Độc tính ngoài huyết học theo tiêu chuẩn độc tính chung (CTC) (ngoại trừ rụng tóc, buồn nôn và nôn)	Độ 3 theo CTC	Độ 4 theo CTC ^b
a: Mức liều TMZ được liệt kê trong Bảng 2 b: Ngừng điều trị bằng TMZ nếu: + -1 mức liều ($100\text{mg}/\text{m}^2$) vẫn dẫn đến độc tính không chấp nhận được + độc tính ngoài huyết học độ 3 tương tự (ngoại trừ rụng tóc, buồn nôn và nôn) vẫn xảy ra sau khi giảm liều.		

Bệnh nhân người lớn và trẻ em từ 3 tuổi trở lên bị u thần kinh đệm ác tính tái phát hoặc tiến triển:

Một chu kỳ điều trị gồm 28 ngày. Ở những bệnh nhân trước đây không được điều trị bằng hóa trị liệu, dùng TMZ đường uống ở liều $200\text{ mg}/\text{m}^2$ một lần mỗi ngày trong 5 ngày đầu tiên, sau đó tạm ngưng điều trị trong 23 ngày (tổng cộng 28 ngày). Ở những bệnh nhân trước đây đã được điều trị bằng hóa trị liệu, liều khởi đầu là $150\text{ mg}/\text{m}^2$ một lần mỗi ngày, tăng liều này trong chu kỳ thứ hai lên $200\text{ mg}/\text{m}^2$ một lần mỗi ngày trong 5 ngày nếu không có độc tính về huyết học (*Xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Các nhóm bệnh nhân đặc biệt

Nhóm bệnh nhân trẻ em

Ở bệnh nhân từ 3 tuổi trở lên, chỉ sử dụng TMZ trong u thần kinh đệm ác tính tái phát hoặc tiến triển. Kinh nghiệm ở những trẻ này rất hạn chế (*Xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*). Độ an toàn và hiệu quả của TMZ ở trẻ em dưới 3 tuổi chưa được xác định. Không có dữ liệu.

Bệnh nhân suy gan hoặc suy thận

Dược động học của TMZ tương đương nhau ở bệnh nhân có chức năng gan bình thường và bệnh nhân suy gan nhẹ hoặc trung bình. Không có dữ liệu về việc sử dụng TMZ ở bệnh nhân suy gan nặng (Child loại C) hoặc suy thận. Dựa trên các đặc tính dược động học của TMZ, không chắc là cần phải giảm liều ở bệnh nhân suy gan nặng hoặc suy thận ở bất kỳ mức độ nào. Tuy nhiên, cần thận trọng khi dùng TMZ ở những bệnh nhân này.

Bệnh nhân cao tuổi

Dựa trên phân tích dược động học quần thể ở những bệnh nhân từ 19 – 78 tuổi, độ thanh thải của TMZ không bị ảnh hưởng bởi tuổi. Tuy nhiên, bệnh nhân cao tuổi (> 70 tuổi) dường như có tăng nguy cơ về giảm bạch cầu trung tính và giảm tiểu cầu (*Xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Cách dùng

Nên dùng viên nang cứng temozolomide lúc đói.

Phải uống nguyên cả viên nang với một ly nước, không được mở hoặc nhai.

Nếu nôn xảy ra ngay sau khi dùng liều thuốc, không nên dùng liều thứ 2 vào ngày đó.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn với hoạt chất hoặc bất kỳ tá dược nào.
- Quá mẫn với dacarbazine (DTIC).
- Ước chế tủy xương nghiêm trọng.

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Nhiễm trùng cơ hội và tình trạng tái hoạt hóa của nhiễm trùng

Nhiễm trùng cơ hội (như viêm phổi do *Pneumocystis jirovecii*) và tình trạng tái hoạt hóa nhiễm trùng (như HBV, CMV) đã được quan sát thấy trong khi điều trị bằng TMZ (Xem phần Tác dụng không mong muốn của thuốc).

Viêm não – màng não do virus herpes

Trong các báo cáo hậu mãi, viêm não – màng não do virus herpes (bao gồm cả trường hợp tử vong) đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân dùng TMZ kết hợp với xạ trị, bao gồm cả trường hợp dùng đồng thời với steroid.

Viêm phổi do *Pneumocystis jirovecii*

Những bệnh nhân được điều trị đồng thời bằng TMZ và xạ trị trong một thử nghiệm thí điểm với lịch dùng thuốc kéo dài 42 ngày cho thấy nguy cơ đặc biệt phát triển viêm phổi do *Pneumocystis jirovecii* (PCP). Do đó, cần điều trị dự phòng viêm phổi do *Pneumocystis jirovecii* đối với tất cả các bệnh nhân dùng đồng thời TMZ và xạ trị trong chế độ điều trị 42 ngày (tối đa 49 ngày) bất kể số lượng tế bào lympho. Nếu giảm bạch cầu lympho xảy ra, họ sẽ tiếp tục điều trị dự phòng cho đến khi bạch cầu lympho hồi phục về $\leq$ độ 1.

Có thể có một tỷ lệ viêm phổi do *Pneumocystis jirovecii* cao hơn khi TMZ được dùng trong một chế độ dùng thuốc dài hơn. Tuy nhiên, cần theo dõi chặt chẽ tất cả các bệnh nhân dùng TMZ, đặc biệt là những bệnh nhân đang dùng steroid nên được theo dõi chặt chẽ về sự phát triển viêm phổi do *Pneumocystis jirovecii*, bất kể chế độ điều trị nào. Các trường hợp suy hô hấp gây tử vong đã được báo cáo ở bệnh nhân sử dụng TMZ, đặc biệt là kết hợp dexamethason hoặc các steroid khác.

Virus viêm gan B (HBV)

Viêm gan do sự tái hoạt hóa virus viêm gan B (HBV), trong một số trường hợp dẫn đến tử vong, đã được báo cáo. Nên tham khảo ý kiến các chuyên gia về bệnh gan trước khi bắt đầu điều trị cho bệnh nhân có kết quả xét nghiệm huyết thanh học viêm gan B dương tính (kể cả những người có bệnh đang hoạt động). Cần theo dõi bệnh nhân trong khi điều trị và xử trí thích hợp.

Độc tính đối với gan

Tổn thương gan, bao gồm cả suy gan gây tử vong, đã được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị bằng TMZ (Xem phần tác dụng không mong muốn của thuốc). Nên thực hiện xét nghiệm chức năng gan ban đầu trước khi bắt đầu điều trị. Nếu bất thường, bác sĩ nên đánh giá lợi ích/nguy cơ trước khi bắt đầu dùng temozolomide bao gồm cả khả năng suy gan gây tử vong. Đối với những bệnh nhân đang theo chu kỳ điều trị 42 ngày, nên lặp lại xét nghiệm chức năng gan giữa kỳ trong chu kỳ này. Đối với tất cả bệnh nhân, nên kiểm tra xét nghiệm chức năng gan sau mỗi chu kỳ điều trị. Đối với những bệnh nhân có bất thường chức năng gan đáng kể, bác sĩ nên đánh giá lợi ích/nguy cơ của việc tiếp tục điều. Độc tính đối với gan có thể xảy ra sau vài tuần hoặc hơn sau lần điều trị cuối cùng bằng temozolomide.

Bệnh ác tính

Các trường hợp hội chứng rối loạn sinh tủy và bệnh ác tính thứ phát, bao gồm bệnh bạch cầu dòng tủy, cũng được báo cáo rất hiếm gặp (Xem phần tác dụng không mong muốn của thuốc).

Liệu pháp chống nôn

Buồn nôn và nôn rất thường gặp liên quan với TMZ.

Có thể dùng liệu pháp chống nôn trước và sau khi dùng TMZ.

Bệnh nhân người lớn bị u nguyên bào thần kinh đệm đa dạng mới được chẩn đoán

Khuyến cáo điều trị dự phòng chống nôn trước liều khởi đầu của pha điều trị đồng thời và khuyến cáo mạnh mẽ trong pha đơn trị liệu.

Bệnh nhân bị u thần kinh đệm ác tính tái phát hoặc tiến triển

Những bệnh nhân đã từng bị nôn dữ dội (độ 3 hoặc 4) trong chu kỳ điều trị trước đó có thể cần đến liệu pháp chống nôn.

Các thông số xét nghiệm

Những bệnh nhân điều trị bằng TMZ có thể bị ức chế tủy xương, bao gồm kéo dài toàn thể các dòng huyết cầu, có thể dẫn đến thiếu máu bất sản, trong một số trường hợp dẫn đến kết cục tử vong. Trong một số trường hợp, sử dụng các thuốc đồng thời có liên quan đến thiếu máu bất sản, bao gồm carbamazepine, phenytoin, và sulfamethoxazole/trimethoprim, làm phức tạp cho việc đánh giá. Trước khi dùng thuốc, các thông số xét nghiệm sau đây phải được đáp ứng: số lượng bạch cầu trung tính tuyệt đối (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$ và số lượng tiểu cầu $\geq 100 \times 10^9/l$. Nên xét nghiệm công thức máu toàn phần vào ngày thứ 22 (21 ngày sau liều đầu tiên) hoặc trong vòng 48 giờ sau ngày đó, và hàng tuần cho đến khi số lượng bạch cầu trung tính tuyệt đối $> 1,5 \times 10^9/l$ và số lượng tiểu cầu $> 100 \times 10^9/l$. Nếu số lượng bạch cầu trung tính tuyệt đối giảm xuống $< 1,0 \times 10^9/l$ hoặc số lượng tiểu cầu $< 50 \times 10^9/l$ trong bất kỳ chu kỳ nào, nên giảm 1 mức liều ở chu kỳ tiếp theo (Xem mục *Cách dùng, liều dùng*). Các mức liều bao gồm 100 mg/m^2 , 150 mg/m^2 và 200 mg/m^2 . Liều khuyến cáo thấp nhất là 100 mg/m^2 .

Nhóm bệnh nhân trẻ em

Không có kinh nghiệm lâm sàng về việc sử dụng TMZ ở trẻ em dưới 3 tuổi. Kinh nghiệm ở trẻ em lớn hơn và thiếu niên còn hạn chế (Xem phần *Cách dùng, liều dùng và Đặc tính dược lực học*).

Bệnh nhân cao tuổi (> 70 tuổi)

Bệnh nhân cao tuổi dường như có tăng nguy cơ giảm bạch cầu trung tính và giảm tiểu cầu, so với bệnh nhân trẻ tuổi hơn. Do đó, cần phải đặc biệt thận trọng khi dùng TMZ ở bệnh nhân cao tuổi.

Bệnh nhân nữ

Phụ nữ có khả năng sinh con phải sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả để tránh mang thai trong khi họ đang dùng TMZ, và trong ít nhất 6 tháng sau khi kết thúc điều trị.

Bệnh nhân nam giới

Nên khuyên các bệnh nhân nam được điều trị bằng TMZ không nên có con trong thời gian đến 6 tháng sau khi dùng liều cuối cùng và tìm lời khuyên về việc lưu trữ lạnh tinh trùng trước khi điều trị (Xem phần *Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú*).

Lactose

Thuốc này có chứa lactose. Những bệnh nhân có các vấn đề di truyền hiếm gặp không dung nạp galactose, thiếu hụt Lapp lactose hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

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

Phụ nữ có thai

Không có dữ liệu nghiên cứu ở phụ nữ có thai. Trong nghiên cứu tiền lâm sàng ở chuột cống và thỏ được cho dùng 150 mg/m^2 TMZ, khả năng gây quái thai và/hoặc độc tính đối với thai đã được chứng minh. Không nên dùng temozolomide cho phụ nữ có thai. Nếu phải xem xét sử dụng trong khi mang thai, bệnh nhân cần được biết về nguy cơ tiềm ẩn đối với thai.

Phụ nữ cho con bú

Chưa rõ liệu TMZ có bài tiết vào sữa mẹ hay không, do đó nên ngừng cho con bú khi đang điều trị bằng TMZ.

Phụ nữ có khả năng sinh đẻ

Nên khuyên những phụ nữ có khả năng sinh đẻ sử dụng biện pháp tránh thai có hiệu quả để tránh mang thai khi họ đang dùng TMZ.

Khả năng sinh sản của nam giới

TMZ có thể gây độc gen. Do đó nên khuyên các bệnh nhân nam giới được điều trị bằng TMZ không nên có con trong thời gian đến 6 tháng sau khi dùng liều cuối cùng và tìm lời khuyên về việc lưu trữ lạnh tinh trùng trước khi điều trị, vì khả năng vô sinh không hồi phục do điều trị bằng TMZ.

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

TMZ có ảnh hưởng nhẹ đến khả năng lái xe và vận hành máy móc do mệt mỏi và buồn ngủ (*Xem phần Tác dụng không mong muốn của thuốc*).

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

Tương tác

Trong một nghiên cứu pha 1 riêng lẻ, việc dùng TMZ với ranitidine đã không dẫn đến thay đổi mức độ hấp thu của temozolomide hoặc nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính của nó là monomethyl triazenoimidazole carboxamide (MTIC).

Dùng TMZ với thức ăn làm giảm 33% về nồng độ cao nhất trong huyết tương (C_{max}) và giảm 9% về diện tích dưới đường cong (AUC).

Vì không thể loại trừ được sự thay đổi C_{max} có ý nghĩa lâm sàng, không nên dùng temozolomide cùng với thức ăn.

Dựa trên phân tích dược động học quần thể trong các thử nghiệm pha II, dùng đồng thời dexamethasone, prochlorperazine, phenytoin, carbamazepine, ondansetron, chất đối kháng thụ thể H_2 , hoặc phenobarbital không làm thay đổi độ thanh thải của TMZ. Dùng đồng thời với acid valproic có liên quan đến sự giảm nhẹ độ thanh thải của TMZ nhưng có ý nghĩa thống kê.

Không có nghiên cứu nào được tiến hành để xác định ảnh hưởng của TMZ đối với sự chuyển hóa hoặc thải trừ của các thuốc khác. Tuy nhiên, vì TMZ không trải qua sự chuyển hóa ở gan và cho thấy sự gắn kết với protein thấp nên không chắc chắn TMZ sẽ ảnh hưởng đến dược động học của các thuốc khác.

Sử dụng TMZ kết hợp với các thuốc ức chế tùy xương khác có thể làm tăng khả năng ức chế tùy xương.

Nhóm bệnh nhân trẻ em

Các nghiên cứu về tương tác chỉ được thực hiện ở người lớn.

Tương kỵ

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

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Kinh nghiệm thử nghiệm lâm sàng

Ở những bệnh nhân được điều trị bằng TMZ, dù được dùng phối hợp với xạ trị (RT) hoặc dưới dạng đơn trị liệu sau xạ trị đối với u nguyên bào thần kinh đệm đa dạng mới được chẩn đoán, hoặc dưới dạng đơn trị liệu ở những bệnh bị u thần kinh đệm tái phát hoặc tiến triển, các phản ứng bất lợi rất thường gặp đã được báo cáo là tương tự: buồn nôn, nôn, táo bón, chán ăn, nhức đầu và mệt mỏi. Co giật đã được báo cáo rất thường gặp ở những bệnh nhân bị u nguyên bào thần kinh đệm đa dạng mới được chẩn đoán đang dùng đơn trị liệu, và phát ban đã được báo cáo rất thường gặp ở những bệnh nhân bị u nguyên bào thần kinh đệm đa dạng mới được chẩn đoán đang dùng TMZ đồng thời với xạ trị và dưới dạng đơn trị liệu, và thường gặp trong u thần kinh đệm tái phát. Hầu

hết các phản ứng bất lợi thường gặp ở cả 2 chỉ định (Bảng 4 và Bảng 5); tần suất của kết quả xét nghiệm độ 3-4 được trình bày sau mỗi bảng.

Trong các bảng, các tác dụng không mong muốn được phân loại theo nhóm hệ cơ quan và tần suất. Các nhóm tần suất được định nghĩa theo quy ước sau: rất thường gặp ($ADR \geq 1/10$), thường gặp ($1/100 \leq ADR < 1/10$), ít gặp ($1/1000 \leq ADR < 1/100$), hiếm gặp ($1/10000 \leq ADR < 1/1000$), rất hiếm gặp ($ADR < 1/10000$). Trong mỗi nhóm tần suất, các tác dụng không mong muốn được trình bày theo mức độ nghiêm trọng giảm dần.

Bệnh nhân bị u nguyên bào thần kinh đệm đa dạng mới được chẩn đoán

Bảng 4 cung cấp các biến cố bất lợi xảy ra trong khi điều trị ở những bệnh nhân bị u nguyên bào thần kinh đệm đa dạng mới được chẩn đoán trong pha điều trị đồng thời.

Bảng 4: Các biến cố xảy ra trong khi điều trị trong điều trị đồng thời và đơn trị liệu ở bệnh nhân bị u nguyên bào thần kinh đệm đa dạng mới được chẩn đoán.

Nhóm hệ cơ quan	TMZ + xạ trị đồng thời N=288*	Liệu pháp TMZ đơn trị liệu N=224
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng		
Thường gặp	Nhiễm khuẩn, <i>herpes simplex</i> , nhiễm khuẩn vết thương, viêm họng, bệnh nấm Candida miệng	Nhiễm khuẩn, bệnh nấm Candida miệng
Ít gặp		<i>Herpes simplex</i> , herpes zoster (zona), triệu chứng giống cúm
Rối loạn máu và hệ bạch huyết		
Thường gặp	Giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu lympho, giảm bạch cầu	Giảm bạch cầu trung tính có sốt, giảm tiểu cầu, thiếu máu, giảm bạch cầu
Ít gặp	Giảm bạch cầu trung tính có sốt, thiếu máu	Giảm bạch cầu lympho, đốm xuất huyết
Rối loạn nội tiết		
Ít gặp	Dạng hội chứng Cushing	Dạng hội chứng Cushing
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng		
Rất thường gặp	Chán ăn	Chán ăn
Thường gặp	Tăng đường huyết, giảm cân	Giảm cân
Ít gặp	Giảm kali máu, tăng phosphatase kiềm, tăng cân	Tăng đường huyết, tăng cân
Rối loạn tâm thần		
Thường gặp	Lo âu, cảm xúc không ổn định, mất ngủ	Lo âu, trầm cảm, cảm xúc không ổn định, mất ngủ
Ít gặp	Kích động, lãnh đạm, rối loạn hành vi, trầm cảm, ảo giác	Ảo giác, quên
Rối loạn hệ thần kinh		
Rất thường gặp	Nhức đầu	Co giật, nhức đầu
Thường gặp	Co giật, giảm ý thức, buồn ngủ, mất ngôn ngữ, suy giảm thăng bằng, choáng váng, lú lẫn, suy giảm trí nhớ, giảm tập trung,	Liệt nhẹ nửa người, mất ngôn ngữ, suy giảm thăng bằng, buồn ngủ, lú lẫn, choáng váng, suy giảm trí nhớ, giảm tập trung,

	bệnh thần kinh, dị cảm, rối loạn lời nói, run	loạn ngôn ngữ, rối loạn thần kinh (không xác định -NOS), bệnh thần kinh, bệnh thần kinh ngoại biên, dị cảm, rối loạn lời nói, run
Ít gặp	Tình trạng động kinh liên tục, rối loạn ngoại tháp, liệt nửa người, mất điều hoà, suy giảm nhận thức, loạn ngôn ngữ, dáng đi bất thường, tăng cảm giác, giảm cảm giác, rối loạn thần kinh (không xác định -NOS), bệnh thần kinh ngoại biên.	Liệt nửa người, mất điều hoà, bất thường về phối hợp, dáng đi bất thường, tăng cảm giác, rối loạn cảm giác
Rối loạn mắt		
Thường gặp	Nhìn mờ	Khiếm khuyết thị trường, nhìn mờ, song thị
Ít gặp	Bán manh, giảm thị lực, rối loạn thị giác, khiếm khuyết thị trường, đau mắt	Giảm thị lực, đau mắt, khô mắt
Rối loạn tai và mê đạo		
Thường gặp	Suy giảm thính giác	Suy giảm thính giác, ù tai
Ít gặp	Viêm tai giữa, ù tai, tăng thính lực, đau tai	Điếc, chóng mặt, đau tai
Rối loạn tim		
Ít gặp	Đánh trống ngực	
Rối loạn mạch		
Thường gặp	Xuất huyết, phù, phù chân	Xuất huyết, huyết khối tĩnh mạch sâu, phù chân
Ít gặp	Xuất huyết não, tăng huyết áp	Tắc mạch phổi, phù, phù ngoại biên
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất		
Thường gặp	Khó thở, ho	Khó thở, ho
Ít gặp	Viêm phổi, nhiễm khuẩn đường hô hấp trên, sung huyết mũi	Viêm phổi, viêm xoang, nhiễm khuẩn đường hô hấp trên, viêm phế quản
Rối loạn tiêu hóa		
Rất thường gặp	Táo bón, buồn nôn, nôn	Táo bón, buồn nôn, nôn
Thường gặp	Viêm miệng, tiêu chảy, đau bụng, khó tiêu, khó nuốt	Viêm miệng, tiêu chảy, khó tiêu, khó nuốt, khô miệng
Ít gặp		Chướng bụng, đại tiện không tự chủ, rối loạn dạ dày-ruột (không xác định khác - NOS), viêm dạ dày-ruột, trĩ
Rối loạn da và mô dưới da		

Rất thường gặp	Phát ban, rụng tóc	Phát ban, rụng tóc
Thường gặp	Viêm da, da khô, ban đỏ, ngứa	Da khô, ngứa
Ít gặp	Tróc da, phản ứng nhạy cảm với ánh sáng, bất thường về sắc tố	Ban đỏ, bất thường về sắc tố, tăng đỏ mô hồi
Rối loạn hệ cơ xương và mô liên kết		
Thường gặp	Yếu cơ, đau khớp	Yếu cơ, đau khớp, đau cơ xương, đau cơ
Ít gặp	Bệnh cơ, đau lưng, đau cơ xương, đau cơ	Bệnh cơ, đau lưng
Rối loạn thân và tiết niệu		
Thường gặp	Đi tiểu nhiều lần, tiểu không tự chủ	Tiểu không tự chủ
Ít gặp		Khó tiểu
Rối loạn hệ sinh sản và vú		
Ít gặp	Bất lực	Xuất huyết âm đạo, đa kinh, vô kinh, viêm âm đạo, đau vú
Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ dùng thuốc		
Rất thường gặp	Mệt mỏi	Mệt mỏi
Thường gặp	Phản ứng dị ứng, sốt, tổn thương do tia xạ, phù mắt, đau, sai vị giác	Phản ứng dị ứng, sốt, tổn thương do tia xạ, đau, sai vị giác
Ít gặp	Suy nhược, đỏ bừng mặt, cơn nóng bừng, tình trạng nặng thêm, rét run, lưỡi đổi màu, lẫn lộn mùi, khát	Suy nhược, phù mắt, đau, tình trạng nặng thêm, rét run, rối loạn về răng
Xét nghiệm		
Thường gặp	Tăng ALT	Tăng ALT
Ít gặp	Tăng enzym gan, tăng gamma GT, tăng AST	

* một bệnh nhân là người đã được chọn ngẫu nhiên vào nhóm chỉ dùng xạ trị, đã dùng Temozolomide + xạ trị.

Kết quả xét nghiệm:

Ước chế tủy xương, (giảm bạch cầu trung tính và giảm tiểu cầu) mà độc tính giới hạn liều dùng đã được biết đối với hầu hết các thuốc gây độc tế bào, bao gồm temozolomide, đã được quan sát thấy. Khi kết hợp các bất thường về xét nghiệm và các biến cố bất lợi trong pha điều trị đồng thời và pha đơn trị liệu, các bất thường về bạch cầu trung tính độ 3 hoặc độ 4 bao gồm các biến cố giảm bạch cầu trung tính đã được quan sát thấy ở 8% bệnh nhân. Các bất thường về tiểu cầu độ 3 hoặc độ 4, bao gồm các biến cố giảm tiểu cầu đã được quan sát thấy ở 14% bệnh nhân dùng temozolomide.

U thần kinh đệm ác tính tái phát hoặc tiến triển

Trong các thử nghiệm lâm sàng, các tác dụng không mong muốn xảy ra thường xuyên nhất là rối loạn tiêu hóa, đặc biệt là buồn nôn (43%) và nôn (36%). Những phản ứng này thường là độ 1 hoặc 2 (0-5 đợt nôn trong 24 giờ) và tự giới hạn hoặc được kiểm soát dễ dàng bằng liệu pháp chống nôn chuẩn. Tỷ lệ buồn nôn và nôn nặng là 4%.

Bảng 5 bao gồm các phản ứng bất lợi được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng đối với u thần kinh đệm ác tính tái phát hoặc tiến triển và trong giai đoạn hậu mãi của thuốc.

<i>Bảng 5. Các phản ứng bất lợi ở bệnh nhân bị u thần kinh đệm ác tính tái phát hoặc tiến triển</i>	
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng	
Hiếm gặp	Nhiễm trùng cơ hội, bao gồm viêm phổi do <i>Pneumocystis jirovecii</i> (PCP)
Rối loạn hệ tạo máu và hệ bạch huyết	
Rất thường gặp	Giảm bạch cầu trung tính hoặc giảm bạch cầu lympho (độ 3-4), giảm tiểu cầu (độ 3-4)
Ít gặp	Giảm toàn thể huyết cầu, thiếu máu (độ 3 – 4), giảm bạch cầu
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	
Rất thường gặp	Chán ăn
Thường gặp	Giảm cân
Rối loạn hệ thần kinh	
Rất thường gặp	Nhức đầu
Thường gặp	Buồn ngủ, choáng váng, dị cảm
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	
Thường gặp	Khó thở
Rối loạn tiêu hóa	
Rất thường gặp	Nôn, buồn nôn, táo bón
Thường gặp	Tiêu chảy, đau bụng, khó tiêu
Rối loạn da và mô dưới da	
Thường gặp	Phát ban, ngứa, rụng tóc
Rất hiếm gặp	Ban đỏ đa dạng, đỏ da, mày đay, ngoại ban
Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ dùng thuốc	
Rất thường gặp	Mệt mỏi
Thường gặp	Sốt, suy nhược, rét run, khó chịu, đau, sai vị giác
Rất hiếm gặp	Phản ứng dị ứng, bao gồm phản vệ, phù mạch

Kết quả xét nghiệm

Giảm tiểu cầu và giảm bạch cầu trung tính độ 3 hoặc 4 đã xảy ra theo thứ tự ở 19% và 17% bệnh nhân được điều trị u thần kinh đệm ác tính. Điều này đã dẫn đến nhập viện và/hoặc ngừng điều trị bằng TMZ theo thứ tự là 8% và 4%. Sự ức chế tủy xương có thể dự đoán được (thường là trong vòng vài chu kỳ đầu tiên, với mức thấp nhất giữa ngày thứ 21 và ngày thứ 28) và hồi phục nhanh, thường là trong vòng 1-2 tuần. Không quan sát thấy bằng chứng về sự ức chế tủy xương tích lũy. Sự hiện diện giảm tiểu cầu có thể làm tăng nguy cơ chảy máu, và sự hiện diện của giảm bạch cầu trung tính hoặc giảm bạch cầu có thể làm tăng nguy cơ nhiễm khuẩn.

Giới tính

Trong phân tích dữ liệu được động học về kinh nghiệm thử nghiệm lâm sàng, có 101 đối tượng nữ và 169 đối tượng nam là những người có số lượng bạch cầu trung tính thấp nhất và 110 đối tượng nữ và 174 đối tượng nam có số lượng tiểu cầu thấp nhất. Có tỷ lệ giảm bạch cầu trung tính độ 4 cao hơn (số lượng bạch cầu trung tính tuyệt đối $< 0,5 \times 10^9/l$), 12% so với 5%, và giảm tiểu cầu ($< 20 \times 10^9/l$), 9% so với 3%, ở phụ nữ so với nam giới trong chu kỳ điều trị đầu tiên. Trong một bộ dữ liệu của 400 đối tượng bị u thần kinh đệm tái phát, giảm bạch cầu trung tính độ 4 xảy ra ở 8% đối tượng nữ so với 4% đối tượng nam và giảm tiểu cầu độ 4 ở 8% đối tượng nữ so với 3% đối tượng nam.

tượng nam trong chu kỳ điều trị đầu tiên. Trong một nghiên cứu ở 288 đối tượng bị u nguyên bào thần kinh đệm đa dạng mới được chẩn đoán, giảm bạch cầu trung tính độ 4 xảy ra ở 3% đối tượng nữ so với 0% đối tượng nam và giảm tiểu cầu độ 4 ở 1% đối tượng nữ so với 0% đối tượng nam trong chu kỳ điều trị đầu tiên.

Nhóm bệnh nhân trẻ em

TMZ dùng đường uống đã được nghiên cứu ở bệnh nhân trẻ em (từ 3 – 18 tuổi) bị u thần kinh đệm thân não tái phát hoặc u tế bào hình sao cấp độ cao tái phát, theo chế độ điều trị mỗi ngày trong 5 ngày mỗi 28 ngày. Mặc dù dữ liệu còn hạn chế, nhưng sự dung nạp ở trẻ em được dự kiến cũng tương tự như ở người lớn. Độ an toàn của TMZ ở trẻ em dưới 3 tuổi chưa được xác định.

Kinh nghiệm hậu mãi

Các phản ứng bất lợi nghiêm trọng bổ sung sau đây đã được xác định trong thời gian sử dụng hậu mãi:

Bảng 6. Tóm tắt các biến cố được báo cáo với temozolomide trong bối cảnh hậu mãi	
Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng*	
Ít gặp	Nhiễm cytomegalovirus, tái hoạt nhiễm khuẩn như nhiễm cytomegalovirus, virus viêm gan B [†] , viêm não-màng não do virus herpes [†]
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	
Rất hiếm gặp	Giảm toàn thể huyết cầu kéo dài, thiếu máu bất sản [†]
Khối u lành tính, ác tính và không xác định	
Rất hiếm gặp	Hội chứng loạn sản tủy (MDS), bệnh ác tính thứ phát, bao gồm bệnh bạch cầu tủy
Rối loạn nội tiết*	
Ít gặp	Đái tháo nhạt
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	
Rất hiếm gặp	Viêm phổi kẽ/viêm phổi, xơ nang phổi, suy hô hấp [†]
Rối loạn gan mật*	
Thường gặp	Tăng enzym gan
Ít gặp	Tăng bilirubin máu, ứ mật, viêm gan, tổn thương gan, suy gan [†]
Rối loạn da và mô dưới da	
Rất hiếm gặp	Hoại tử biểu bì nhiễm độc, hội chứng Stevens-Johnson

[†] Bao gồm các trường hợp có kết cục tử vong

* Tần suất được ước tính dựa trên các thử nghiệm lâm sàng liên quan.

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ khi gặp các tác dụng không mong muốn như trên khi sử dụng thuốc hoặc báo cáo các phản ứng có hại của thuốc về Trung tâm Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (ADR) Quốc Gia.

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Quá liều:

Các liều temozolomide 300, 750, 1000 và 1250 mg/m² (tổng liều mỗi chu kỳ trong 5 ngày) đã được đánh giá lâm sàng ở bệnh nhân. Độc tính giới hạn liều dùng là độc tính về huyết học và đã được báo cáo với bất kỳ liều nào nhưng được cho là sẽ nặng hơn ở liều cao hơn. Một bệnh nhân đã dùng quá liều ở mức 10.000 mg (tổng liều trong 1 chu kỳ, trong 5 ngày) và các biến cố bất lợi đã được báo cáo là giảm toàn thể huyết cầu, sốt, suy đa cơ quan và tử vong. Có các báo về những

bệnh nhân đã dùng hơn 5 ngày điều trị (lên đến 64 ngày) với các biến cố bất lợi được báo cáo bao gồm ức chế tủy xương, có hoặc không có nhiễm khuẩn, trong một số trường hợp là nặng, kéo dài và dẫn đến tử vong.

Xử trí:

Trong trường hợp dùng thuốc quá liều, cần phải đánh giá về huyết học. Các biện pháp hỗ trợ cần được cung cấp khi cần thiết.

12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc chống ung thư – Thuốc alkyl hóa khác

Mã ATC: L01AX03

Cơ chế tác dụng

Temozolomide là một triazene, trải qua sự chuyển đổi hóa học nhanh ở pH sinh lý thành monomethyl triazenoimidazole carboxamide (MTIC) có hoạt tính. Độc tính tế bào của MTIC được cho chủ yếu là do sự alkyl hóa ở vị trí O⁶ của guanine với sự alkyl hóa bổ sung cũng xảy ra ở vị trí N⁷. Các tổn thương do độc tế bào phát triển sau đó được cho là liên quan đến sự sửa chữa sai lệch của sản phẩm cộng (adduct) methyl.

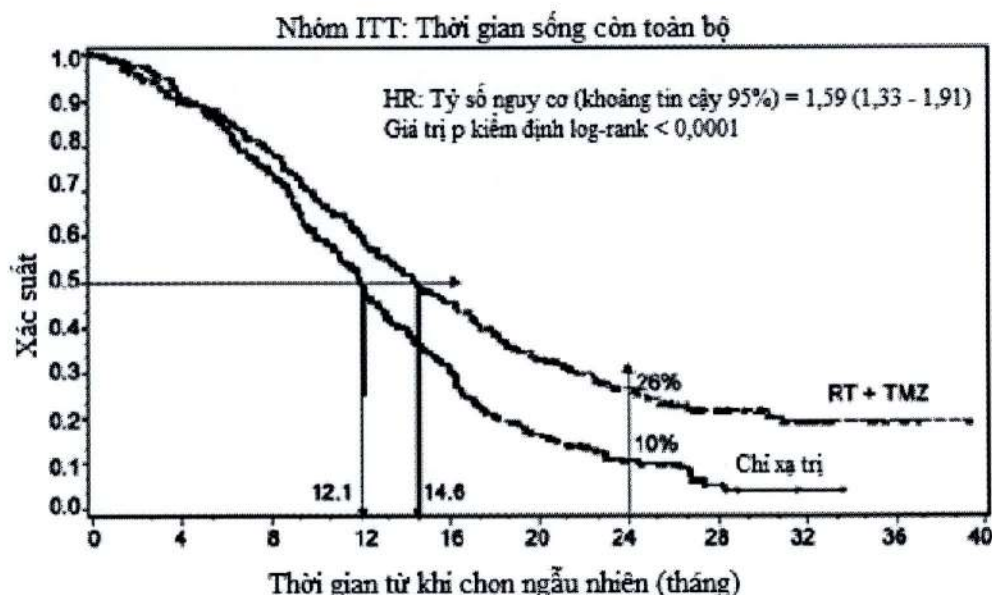
Hiệu quả và độ an toàn lâm sàng

U nguyên bào thần kinh đệm đa dạng mới được chẩn đoán

Tổng cộng 573 bệnh nhân đã được chọn ngẫu nhiên để dùng TMZ + xạ trị (RT) (n = 287) hoặc xạ trị đơn độc (n = 286). Các bệnh nhân ở nhóm TMZ + xạ trị đã dùng TMZ (75 mg/m²) một lần mỗi ngày, bắt đầu từ ngày xạ trị đầu tiên đến ngày xạ trị cuối cùng, trong 42 ngày (tối đa 49 ngày). Tiếp theo là TMZ đơn trị liệu (150 – 200 mg/m²) vào ngày thứ 1 – 5 của mỗi chu kỳ 28 ngày cho đến 6 chu kỳ, bắt đầu 4 tuần sau khi kết thúc xạ trị. Các bệnh nhân ở nhóm đối chứng chỉ được xạ trị. Cần phải điều trị dự phòng viêm phổi do *Pneumocystis jirovecii* (PCP) trong khi dùng liệu pháp xạ trị và TMZ phối hợp.

TMZ đã được dùng như liệu pháp cứu vãn trong giai đoạn theo dõi ở 161 bệnh nhân trong số 282 bệnh nhân (57%) ở nhóm dùng TMZ + xạ trị đơn độc và 62 bệnh nhân trong số 277 bệnh nhân (22%) ở nhóm dùng TMZ + xạ trị.

Tỷ số nguy cơ (HR) về thời gian sống còn toàn bộ là 1,59 (Khoảng tin cậy (CI) 95% đối với HR = 1,33 – 1,91) với giá trị p kiểm định log-rank < 0,0001 đối với nhóm dùng TMZ. Xác suất ước tính về thời gian sống còn từ 2 năm trở lên (26% so với 10%) cao hơn ở nhóm dùng xạ trị + TMZ. Việc bổ sung TMZ đồng thời vào xạ trị, tiếp theo là TMZ đơn trị liệu trong điều trị bệnh nhân bị u nguyên bào thần kinh đệm đa dạng mới được chẩn đoán cho thấy sự cải thiện có ý nghĩa thống kê về thời gian sống còn toàn bộ (OS) so với xạ trị đơn độc (Hình 1)



Hình 1. Đường cong Kaplan-Meier ước tính về thời gian sống còn toàn bộ (nhóm bệnh nhân được phân tích theo điều trị)

Kết quả thử nghiệm không đồng nhất ở phân nhóm bệnh nhân có tình trạng hoạt động cơ thể kém (tình trạng hoạt động cơ thể (PS) theo Tổ chức y tế thế giới (WHO) = 2, n = 70), trong đó thời gian sống còn toàn bộ và thời gian đến khi tiến triển tương tự nhau ở cả 2 nhóm. Tuy nhiên, không có nguy cơ nào không chấp nhận được dường như hiện diện ở nhóm bệnh nhân này.

U thần kinh đệm ác tính tái phát hoặc tiến triển

Dữ liệu về hiệu quả lâm sàng ở bệnh nhân bị u nguyên bào thần kinh đệm đa dạng (tình trạng hoạt động cơ thể theo Karnofsky [KPS] ≥ 70), tiến triển hoặc tái phát sau phẫu thuật và xạ trị được dựa trên 2 thử nghiệm lâm sàng với TMZ dùng đường uống. Một thử nghiệm là thử nghiệm không so sánh ở 138 bệnh nhân (29% đã dùng hóa trị liệu trước đó), và một thử nghiệm là thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng với hoạt chất về TMZ so với procarbazine trong tổng số 225 bệnh nhân (67% đã được điều trị trước đó bằng nitrosourea). Trong cả hai thử nghiệm, tiêu chí đánh giá chính là thời gian sống còn không tiến triển bệnh (PFS) được xác định bằng chụp cộng hưởng từ (MRI) hoặc tình trạng thần kinh xấu đi. Trong thử nghiệm không so sánh, thời gian sống còn không tiến triển bệnh lúc 6 tháng là 19%, thời gian sống còn không tiến triển bệnh trung vị là 2,1 tháng và thời gian sống còn trung vị là 5,4 tháng. Tỷ lệ đáp ứng mục tiêu (ORR) dựa trên chụp MRI là 8%. Trong thử nghiệm ngẫu nhiên đối chứng với hoạt chất, thời gian sống còn không tiến triển bệnh lúc 6 tháng dài hơn có ý nghĩa thống kê đối với TMZ so với procarbazine (theo thứ tự là 21% so với 8% - giá trị p kiểm định khi bình phương = 0,008) so với thời gian sống còn không tiến triển bệnh trung vị theo thứ tự là 2,89 tháng và 1,88 tháng (giá trị p kiểm định log-rank = 0,0063). Thời gian sống còn trung vị là 7,34 đối với TMZ và 5,66 tháng đối với procarbazine (giá trị p kiểm định log-rank = 0,33). Vào lúc 6 tháng, phân đoạn bệnh nhân sống còn cao hơn có ý nghĩa ở nhóm dùng TMZ (60%) so với nhóm dùng procarbazine (44%) (giá trị p kiểm định khi bình phương = 0,019). Ở bệnh nhân đã dùng hóa trị liệu trước đó, lợi ích đã được cho thấy ở những người có tình trạng hoạt động cơ thể theo Karnofsky [KPS] ≥ 80

Dữ liệu về thời gian đến khi tình trạng thần kinh xấu đi có lợi đối với TMZ so với procarbazine cũng như dữ liệu về thời gian đến khi tình trạng hoạt động cơ thể xấu đi (giảm xuống KPS < 70 hoặc giảm ít nhất 30 điểm). Thời gian trung vị đến khi tiến triển bệnh ở những tiêu chí này trong

khoảng từ 0,7 – 2,1 tháng dài hơn đối với TMZ so với procarbazine (giá trị p kiểm định log-rank = < 0,01 – 0,03).

U tế bào hình sao mắt biệt hóa tái phát

Trong một thử nghiệm lâm sàng đa trung tâm, theo thời gian, pha II đánh giá độ an toàn và hiệu quả của TMZ dùng đường uống trong điều trị bệnh nhân bị u tế bào hình sao mắt biệt hóa tái phát lần đầu, thời gian sống còn không tiến triển bệnh lúc 6 tháng là 46%. Thời gian sống còn không tiến triển bệnh trung vị là 5,4 tháng. Thời gian sống còn toàn bộ trung vị là 14,6 tháng. Tỷ lệ đáp ứng, dựa trên đánh giá cả người xem xét của trung tâm là 35% (13 đáp ứng hoàn toàn (CR) và 43 đáp ứng một phần (PR)) đối với nhóm bệnh nhân được phân tích theo chủ đích điều trị (intention to-treat, ITT) n=162. Ở 43 bệnh nhân, bệnh ổn định đã được báo cáo. Thời gian sống còn không có biến cố lúc 6 tháng đối với nhóm ITT là 44% với thời gian sống còn không có biến cố trung vị là 4,6 tháng, tương tự như kết quả về thời gian sống còn không tiến triển bệnh. Đối với nhóm bệnh nhân có mô học thích hợp, kết quả về hiệu quả cũng tương tự. Việc đạt được đáp ứng mục tiêu về mặt X-quang hoặc duy trì trạng thái không tiến triển bệnh có liên quan rõ rệt với việc duy trì hoặc cải thiện chất lượng cuộc sống.

Nhóm bệnh nhân trẻ em

TMZ dùng đường uống đã được nghiên cứu ở bệnh nhân trẻ em (từ 3 – 18 tuổi) bị u thần kinh đệm thân não tái phát hoặc u tế bào hình sao cấp độ cao tái phát, theo chế độ điều trị mỗi ngày trong 5 ngày mỗi 28 ngày. Sự dung nạp TMZ tương tự như ở người lớn.

13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

TMZ được thủy phân tự nhiên ở pH sinh lý chủ yếu đối với các dạng có hoạt tính, 3-methyl-(triazen-1-yl)imidazole-4-carboxamide (MTIC). MTIC được thủy phân tự nhiên thành 5-aminoimidazole-4-carboxamide (AIC), một chất trung gian được biết trong sự sinh tổng hợp purine và acid nucleic, và methylhydrazine, được cho là dạng alkyl hóa có hoạt tính. Độc tính tế bào của MTIC được cho chủ yếu là do sự alkyl hóa DNA chủ yếu ở các vị trí O⁶ và N⁷ của guanine.

So với diện tích dưới đường cong (AUC) của TMZ, nồng độ MTIC là ~ 2,4% và nồng độ AIC là ~ 23%. *In vivo*, t_{1/2} của MTIC tương tự như TMZ là 1,8 giờ.

Hấp thu

Sau khi dùng đường uống cho bệnh nhân người lớn, TMZ được hấp thu nhanh chóng và hoàn toàn với nồng độ đỉnh đạt được sớm lúc 20 phút sau khi dùng, (thời gian trung bình từ 0,5-1,5 giờ). Sau khi dùng đường uống TMZ được đánh dấu ¹⁴C, sự thải trừ ¹⁴C qua phân trung bình trong 7 ngày sau khi dùng liều thuốc là 0,8% cho thấy sự hấp thu hoàn toàn.

Phân bố

TMZ cho thấy sự gắn kết với protein thấp (10% đến 20%), và do đó không được dự kiến sẽ tương tác với các chất gắn kết với protein cao.

Các nghiên cứu chụp cắt lớp phát xạ positron (PET) ở người và dữ liệu tiền lâm sàng cho thấy TMZ đi qua hàng rào máu não nhanh chóng và hiện diện trong dịch não tủy (CSF). Sự xâm nhập dịch não tủy đã được xác nhận ở một bệnh nhân; nồng độ trong dịch não tủy dựa trên AMC của TMZ khoảng 30% nồng độ trong huyết tương, phù hợp với dữ liệu trên động vật.

Thải trừ

Thời gian bán hủy (t_{1/2}) trong huyết tương khoảng 1,8 giờ. Đường thải trừ chính của ¹⁴C là thận. Sau khi dùng đường uống, khoảng 5% đến 10% liều dùng được thu hồi ở dạng không đổi trong nước tiểu trong 24 giờ, và phần còn lại được thải ra dưới dạng acid temozolomide, 5-aminoimidazole-4-carboxamide (AIC) hoặc các chất chuyển hóa có cực không xác định.

Nồng độ trong huyết tương tăng theo cách tỷ lệ với liều dùng. Độ thanh thải huyết tương, thể tích phân bố và thời gian bán hủy phụ thuộc liều dùng.

Các nhóm bệnh nhân đặc biệt

Phân tích dược động học của TMZ dựa trên quần thể cho thấy độ thanh thải huyết thanh của TMZ không phụ thuộc tuổi, chức năng thận hoặc sử dụng thuốc lá. Trong một nghiên cứu dược động học riêng biệt, dữ liệu dược động học của thuốc trong huyết tương ở bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình tương tự như được quan sát thấy ở bệnh nhân có chức năng gan bình thường.

Bệnh nhân trẻ em có diện tích dưới đường cong cao hơn so với bệnh nhân người lớn; tuy nhiên, liều tối đa được dung nạp (MTD) là 1.000 mg/m²/chu kỳ ở cả trẻ em và người lớn.

14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 5 gói x 1 viên.

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

15.1. Điều kiện bảo quản

Không bảo quản trên 30°C.

15.2. Hạn dùng

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

15.3. Tiêu chuẩn chất lượng: NSX

16. TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

Lotus Pharmaceutical Co., Ltd. Nantou Plant

No. 30, Chenggong 1st Rd., Sinsing Village, Nantou City, Nantou County 54066, Đài Loan.

SING