

Rx_Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

ZOLODAL TAB 20/ ZOLODAL TAB 100

Viên nén bao phim Temozolomide 20 mg/100 mg



Độc kỹ lưỡng dẫn sử dụng trước khi dùng

Để xa tầm tay trẻ em

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

THÀNH PHẦN VÀ HÀM LƯỢNG

Mỗi viên nén bao phim có chứa:

Hoạt chất:

Viên nén bao phim Temozolomide 20 mg: Temozolomide20 mg

Viên nén bao phim Temozolomide 100 mg: Temozolomide100 mg

Tá dược vừa đủ: Lactose khan, acid tartaric, natri croscarmellose, mannitol 200SD, magnesi stearat, tá dược bao phim Opadry QX white (thành phần: macrogol (PEG) polyvinyl alcohol graft copolymer, talc, titan dioxit, glycerol monocaprylocaprat, polyvinyl alcohol), Yellow coninor E-172.

DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén bao phim Temozolomide 20 mg: Viên nén bao phim màu vàng, bóng láng, không bong hay dính chữ, hình tròn, hai mặt khum, một mặt được dập chìm chữ “HBP”, một mặt trơn láng, cạnh và thành viên lành lặn.

Viên nén bao phim Temozolomide 100 mg: Viên nén bao phim màu vàng, bóng láng, không bong hay dính chữ, hình tròn, hai mặt khum, một mặt được dập chìm chữ “HERA”, một mặt có vạch ngang, cạnh và thành viên lành lặn.

CHỈ ĐỊNH

Temozolomide được chỉ định để:

- Kết hợp với xạ trị (RT) để điều trị cho người lớn mới được chẩn đoán u nguyên bào thần kinh đệm đa dạng, và sau đó đơn trị liệu.
- Điều trị cho trẻ em từ 3 tuổi trở lên, thanh thiếu niên và người lớn tái phát hoặc tiến triển bệnh u thần kinh đệm ác tính, như u nguyên bào thần kinh đệm đa dạng hoặc u sao bào sau khi điều trị cơ bản.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

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

Có thể sử dụng liệu pháp chống nôn.

Liều dùng

Người lớn bị u nguyên bào thần kinh đệm đa dạng mới được chẩn đoán

Sử dụng temozolomide kết hợp với xạ trị tại chỗ (giai đoạn kết hợp), sau đó là tối đa 6 chu kỳ temozolomide (TMZ) đơn trị liệu (giai đoạn đơn trị liệu).

Giai đoạn kết hợp

Uống TMZ với liều 75 mg/m²/ngày trong 42 ngày kết hợp với xạ trị tại chỗ (60 Gy trong 30 phân liều). Không nên giảm liều, nhưng nên quyết định trì hoãn hay ngừng sử dụng TMZ hàng tuần theo các chỉ tiêu về độc tính huyết học và không huyết học. Có thể tiếp tục sử



dùng TMZ trong suốt 42 ngày ở giai đoạn kết hợp (tối đa 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 $\geq 100 \times 10^9/L$
- Tiêu chuẩn thông dụng để đánh giá độc tính (CTC) độc tính không huyết học $\leq$ Độ 1 (trừ rụng tóc, buồn nôn và nôn).

Trong quá trình điều trị, nên thực hiện xét nghiệm công thức máu hàng tuần. Nên gián đoạn tạm thời hoặc ngừng vĩnh viễn TMZ trong giai đoạn kết hợp theo các chỉ tiêu về độc tính huyết học và độc tính không liên quan đến huyết học như sau:

<i>Bảng 1: Gián đoạn hoặc ngừng sử dụng TMZ trong giai đoạn xạ trị kết hợp TMZ</i>		
Độc tính	Gián đoạn TMZ ^(a)	Ngừng TMZ
Số lượng bạch cầu trung tính tuyệt đối (ANC)	$\geq 0,5 \times 10^9/L$ và $< 1,5 \times 10^9/L$	$< 0,5 \times 10^9/L$
Số lượng tiểu cầu	$\geq 10 \times 10^9/L$ và $< 100 \times 10^9/L$	$< 10 \times 10^9/L$
CTC độc tính không huyết học (trừ rụng tóc, buồn nôn và nôn)	CTC độ 2	CTC độ 3 hoặc độ 4
^(a) : Có thể tiếp tục điều trị kết hợp với TMZ khi tất cả các điều kiện sau được đáp ứng: số lượng bạch cầu trung tính tuyệt đối $\geq 1,5 \times 10^9/L$; số lượng tiểu cầu $\geq 100 \times 10^9/L$; CTC độc tính không huyết học $\leq$ Độ 1 (trừ rụng tóc, buồn nôn và nôn).		

Giai đoạn đơn trị liệu

Bốn tuần sau khi hoàn thành giai đoạn kết hợp TMZ + RT, sử dụng TMZ đơn trị liệu trong tối đa 6 chu kỳ. Liều trong chu kỳ 1 (đơn trị liệu) là 150 mg/m^2 một lần mỗi ngày trong 5 ngày, sau đó 23 ngày không cần điều trị. Bắt đầu chu kỳ 2, liều được nâng lên 200 mg/m^2 nếu cấp độ CTC độc tính không huyết học ở chu kỳ 1 ≤ 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, không nên tăng liều trong các chu kỳ tiếp theo. Sau khi tăng liều, duy trì liều $200 \text{ mg/m}^2/\text{ngày}$ trong 5 ngày đầu tiên của mỗi chu kỳ tiếp theo, trừ trường hợp xảy ra độc tính. Giảm liều và ngừng thuốc trong giai đoạn đơn trị liệu nên được áp dụng theo bảng 2 và bảng 3.

Trong quá trình điều trị, nên xét nghiệm công thức máu vào ngày 22 (21 ngày sau liều TMZ đầu tiên). Nên giảm liều hoặc ngừng thuốc theo bảng 3.

<i>Bảng 2: Mức liều TMZ điều trị đơn trị liệu</i>		
Mức liều	Liều TMZ ($\text{mg/m}^2/\text{ngày}$)	Chú thích
-1	100	Giảm liều vì độc tính trước đó
0	150	Liều trong chu kỳ 1
1	200	Liều trong chu kỳ 2 đến chu kỳ 6 nếu không có độc tính

Bảng 3: Giảm liều hoặc ngừng sử dụng TMZ trong giai đoạn đơn trị liệu

Độc tính	Giảm TMZ xuống 1 mức liều ^(a)	Ngừng sử dụng TMZ
Số lượng bạch cầu trung tính tuyệt đối (ANC)	$< 10 \times 10^9/L$	Xem chú thích ^(b)
Số lượng tiểu cầu	$< 50 \times 10^9/L$	Xem chú thích ^(b)
CTC độc tính không huyết học (trừ rụng tóc, buồn nôn và nôn)	CTC độ 3	CTC độ 4 ^(b)
^(a): mức liều TMZ được trình bày trong bảng 2 ^(b): ngừng sử dụng TMZ nếu: • Mức liều -1 (100 mg/m^2) vẫn gây ra độc tính không thể chấp nhận. • Độc tính không huyết học độ 3 tương tự (trừ rụng tóc, buồn nôn, nôn) tái phát sau khi giảm liều.		

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 bao gồm 28 ngày. Đối với những bệnh nhân chưa từng hóa trị, uống TMZ với liều $200 \text{ mg/m}^2 \times 1$ lần/ngày trong 5 ngày đầu tiên, sau đó gián đoạn điều trị 23 ngày (tổng cộng 28 ngày). Ở bệnh nhân đã hóa trị trước đó, liều ban đầu là $150 \text{ mg/m}^2 \times 1$ lần/ngày, chu kỳ thứ hai tăng lên $200 \text{ mg/m}^2 \times 1$ lần/ngày, trong 5 ngày nếu không có độc tính về huyết học.

Các đối tượng đặc biệt

Trẻ em

Ở trẻ em từ 3 tuổi trở lên, chỉ sử dụng TMZ trong bệnh u thần kinh đệm ác tính tái phát hoặc tiến triển. Kinh nghiệm điều trị ở đối tượng này rất hạn chế. Chưa xác định được tính an toàn và hiệu quả của TMZ đối với trẻ em dưới 3 tuổi. Không có sẵn dữ liệu.

Bệnh nhân suy gan hoặc suy thận

Được động học của TMZ ở những bệnh nhân có chức năng gan bình thường tương tự với những bệnh nhân suy gan nhẹ hoặc trung bình. Không có sẵn dữ liệu về sử dụng TMZ ở bệnh nhân suy gan nặng (nhóm C theo Child) hoặc suy thận. Dựa trên các đặc tính dược động học của TMZ, không có khả năng cần phải giảm liều ở bệnh nhân suy gan mức độ nặng hoặc suy thận ở mọi mức độ. Tuy nhiên, cần thận trọng khi dùng TMZ cho những bệnh nhân này.

Người cao tuổi

Dựa trên phân tích dược động học quần thể ở bệnh nhân 19 - 78 tuổi, độ thanh thải của TMZ không bị ảnh hưởng bởi tuổi tác. Tuy nhiên, bệnh nhân cao tuổi (> 70 tuổi) dường như tăng nguy cơ giảm bạch cầu trung tính và giảm tiểu cầu.

Cách dùng

Nên uống thuốc khi đói.

Phải uống nguyên viên với một cốc nước và không được mở hoặc nhai viên thuốc.

Nếu bị nôn sau khi uống thì không nên uống liều thứ hai vào ngày hôm đó.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

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

Quá mẫn với dacarbazine (DTIC).

Suy tủy nặng.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Nhiễm trùng cơ hội và tái kích hoạt nhiễm trùng

Nhiễm trùng cơ hội (như viêm phổi do *Pneumocystis jirovecii*) và tái kích hoạt nhiễm trùng (như HBV, CMV) đã được ghi nhận trong quá trình điều trị với TMZ.

Viêm màng não do Herpes

Trong các trường hợp sau khi thuốc lưu hành, viêm màng não do Herpes (bao gồm cả các trường hợp tử vong) đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân dùng TMZ kết hợp với xạ trị, bao gồm trường hợp sử dụng đồng thời steroid.

Viêm phổi do *Pneumocystis jirovecii*

Những bệnh nhân điều trị kết hợp TMZ và RT ở một thử nghiệm thí điểm trong thời gian kéo dài 42 ngày cho thấy có nguy cơ phát triển viêm phổi do *Pneumocystis jirovecii* (PCP) rõ ràng. Do đó, cần điều trị dự phòng PCP cho tất cả bệnh nhân điều trị kết hợp TMZ và RT trong phác đồ 42 ngày (tối đa 49 ngày) bất kể số lượng tế bào lympho. Nếu giảm tế bào lympho xảy ra, phải tiếp tục điều trị dự phòng cho đến khi mức độ phục hồi chứng giảm tế bào lympho ≤ 1 .

Nguy cơ PCP cao hơn khi dùng thuốc dài hơn. Tuy nhiên, tất cả bệnh nhân sử dụng TMZ, đặc biệt là những bệnh nhân dùng steroid, cần được theo dõi chặt chẽ về sự phát triển của PCP, bất kể ở phác đồ điều trị nào. Các trường hợp suy hô hấp dẫn đến tử vong đã được báo cáo ở những bệnh nhân sử dụng TMZ, đặc biệt khi kết hợp với dexamethasone hoặc các steroid khác.

HBV

Viêm gan do tái kích hoạt virus viêm gan B (HBV), một số trường hợp dẫn đến tử vong, đã được báo cáo. Nên tham khảo ý kiến các bác sĩ chuyên khoa về bệnh gan trước khi bắt đầu điều trị ở những bệnh nhân có huyết thanh viêm gan B dương tính (bao gồm những người đang mắc bệnh). Bệnh nhân cần được theo dõi và giám sát thích hợp trong quá trình điều trị.

Nhiễm độc gan

Tổn thương gan, bao gồm cả suy gan gây tử vong, đã được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị bằng TMZ. Các xét nghiệm chức năng gan cơ bản cần được thực hiện 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 khả năng suy gan gây tử vong. Đối với bệnh nhân trong chu kỳ điều trị 42 ngày, các xét nghiệm chức năng gan nên được lặp lại ở giữa chu kỳ. Đối với tất cả bệnh nhân, nên kiểm tra các 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 trị. Độc tính với gan có thể xảy ra vài tuần hoặc hơn sau lần điều trị bằng temozolomide cuối cùng.

Khối u ác tính

Các trường hợp hội chứng rối loạn sinh tủy và các khối u ác tính thứ phát, bao gồm bệnh bạch cầu dòng tủy, cũng đã được báo cáo rất hiếm gặp.

Liệu pháp chống nôn

Buồn nôn và nôn rất thường gặp có liên quan đến TMZ.

Liệu pháp chống nôn có thể được thực hiện trước hoặc sau khi sử dụng TMZ.

Người lớn bị u nguyên bào thần kinh đệm đa dạng mới được chẩn đoán

Dự phòng chống nôn được khuyến cáo trước khi dùng liều đầu tiên của giai đoạn kết hợp và được khuyến cáo mạnh mẽ trong giai đoạn đơn trị liệu.

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

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

Thông số xét nghiệm

Bệnh nhân được điều trị bằng TMZ có thể bị suy tủy, bao gồm giảm toàn thể huyết cầu kéo dài, có thể dẫn đến thiếu máu bất sản, một số trường hợp dẫn đến tử vong. Trong một số trường hợp, tiếp xúc với các thuốc kết hợp có liên quan đến thiếu máu bất sản, bao gồm carbamazepine, phenytoin, và sulfamethoxazole/trimethoprim, làm phức tạp việc đánh giá. Trước khi dùng thuốc, phải đạt các thông số xét nghiệm sau đây: $ANC \geq 1,5 \times 10^9/L$ và số lượng tiểu cầu $\geq 100 \times 10^9/L$. Nên xét nghiệm công thức máu vào ngày 22 (21 ngày sau liều đầu tiên) hoặc trong vòng 48 giờ của ngày đó, và hàng tuần cho đến khi $ANC > 1,5 \times 10^9/L$ và số lượng tiểu cầu $> 100 \times 10^9/L$. Nếu ANC giảm xuống $< 1,0 \times 10^9/L$ hoặc số lượng tiểu cầu $< 50 \times 10^9/L$ trong bất kỳ chu kỳ nào thì chu kỳ tiếp theo nên giảm một mức liều. Các mức liều gồm 100 mg/m^2 , 150 mg/m^2 , và 200 mg/m^2 . Liều khuyến cáo thấp nhất là 100 mg/m^2 .

Trẻ em

Không có kinh nghiệm lâm sàng về sử dụng TMZ ở trẻ em dưới 3 tuổi. Kinh nghiệm ở trẻ lớn hơn và thanh thiếu niên còn rất hạn chế.

Người cao tuổi (> 70 tuổi)

Người cao tuổi dường như có nhiều nguy cơ bị giảm bạch cầu trung tính và giảm tiểu cầu hơn so với những bệnh nhân trẻ tuổi. Do đó, cần đặc biệt lưu ý khi sử dụng TMZ cho bệnh nhân cao tuổi.

Phụ nữ

Phụ nữ trong độ tuổi sinh sản phải sử dụng các biện pháp tránh thai hiệu quả để tránh mang thai khi đang điều trị TMZ, và ít nhất 6 tháng sau khi kết thúc điều trị.

Nam giới

Khuyến cáo nam giới đang điều trị bằng TMZ không nên có ý định làm cha trong vòng ít nhất 3 tháng sau khi dùng liều cuối cùng và xin lời khuyên về việc bảo quản lạnh tinh trùng trước khi điều trị.

Tá dược

Sản phẩm này có chứa lactose. Bệnh nhân có các vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, suy giảm toàn bộ lượng lactose hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

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

Phụ nữ có thai

Không có dữ liệu ở phụ nữ có thai. Trong các nghiên cứu tiền lâm sàng ở chuột và thỏ dùng 150 mg/m² TMZ, khả năng gây quái thai và/hoặc độc tính trên bào thai đã được chứng minh. Không nên dùng TMZ cho phụ nữ có thai. Nếu sử dụng trong thời kỳ mang thai phải được xem xét, cảnh báo cho bệnh nhân về nguy cơ có thể xảy ra với thai nhi.

Phụ nữ cho con bú

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

Phụ nữ trong độ tuổi sinh sản

Phụ nữ trong độ tuổi sinh sản phải sử dụng các biện pháp tránh thai hiệu quả để tránh mang thai khi đang điều trị với TMZ, và ít nhất 6 tháng sau khi kết thúc điều trị.

Khả năng sinh sản ở nam giới

TMZ có thể gây độc gen. Vì vậy, nam giới đang điều trị với TMZ nên sử dụng các biện pháp tránh thai hiệu quả và không nên có ý định làm cha ít nhất 3 tháng sau khi dùng liều cuối cùng, xin lời khuyên về bảo quản lạnh tinh trùng trước khi điều trị, vì có khả năng vô sinh không hồi phục do TMZ.

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

TMZ có ảnh hưởng nhỏ lên khả năng lái xe và sử dụng máy móc do mệt mỏi và buồn ngủ.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Trong nghiên cứu giai đoạn I riêng biệt, sử dụng TMZ cùng với ranitidine 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).

Sử dụng TMZ cùng thức ăn làm giảm 33% C_{max} và giảm 9% diện tích dưới đường cong (AUC).

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

Dựa trên phân tích dược động học quần thể trong các thử nghiệm giai đoạn II, sử dụng đồng thời với dexamethasone, prochlorperazine, phenytoin, carbamazepine, ondansetron, thuốc đối kháng thụ thể H₂, hoặc phenobarbital không làm thay đổi độ thanh thải của TMZ. Sử dụng đồng thời với acid valproic có liên quan đến giảm thanh thải TMZ nhẹ nhưng có ý nghĩa thống kê.

Chưa có nghiên cứu nào được thực hiện để xác định ảnh hưởng của TMZ lên sự chuyển hóa hoặc thải trừ của các thuốc khác. Tuy nhiên, vì TMZ không trải qua quá trình chuyển hóa ở gan và ít liên kết với protein, nên ít có khả năng ảnh hưởng đến dược động học của các thuốc khác.

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

Trẻ em

Nghiên cứu tương tác chỉ được thực hiện ở người lớn.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Tóm tắt hồ sơ an toàn

Kinh nghiệm thử nghiệm lâm sàng

Ở những bệnh nhân được điều trị bằng TMZ trong các thử nghiệm lâm sàng, các phản ứng có hại thường gặp nhất là buồn nôn, nôn, táo bón, chán ăn, nhức đầu, mệt mỏi, co giật và

phát ban. Hầu hết các phản ứng có hại về huyết học thường được báo cáo; tần suất các xét nghiệm ở mức độ 3 – 4 được trình bày dưới đây.

Đối với bệnh nhân u thần kinh đệm tái phát hoặc tiến triển, buồn nôn (43%) và nôn (36%) thường ở mức độ 1 hoặc 2 (0 - 5 lần nôn trong 24 giờ) và có thể tự giới hạn hoặc kiểm soát dễ dàng bằng liệu pháp chống nôn cơ bản. Tỷ lệ buồn nôn và nôn nghiêm trọng là 4%.

Rất thường gặp ($ADR \geq 1/10$)

Chuyển hóa và dinh dưỡng: Chán ăn.

Thần kinh: Co giật, liệt nửa người, mất ngôn ngữ/loạn ngôn ngữ, đau đầu.

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

Da và mô dưới da: Phát ban, rụng tóc.

Toàn thân và tại chỗ: Mệt mỏi.

Thường gặp ($1/100 \leq ADR < 1/10$)

Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng: Nhiễm trùng, *Herpes zoster*, viêm họng^(a), nhiễm nấm *Candida* miệng.

Máu và hệ bạch huyết: Sốt do giảm bạch cầu trung tính, giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu, giảm lympho, giảm bạch cầu, thiếu máu.

Hệ miễn dịch: Phản ứng dị ứng.

Nội tiết: Dạng hội chứng Cushing^(c).

Chuyển hóa và dinh dưỡng: Tăng đường huyết.

Tâm thần: Kích động, mất trí nhớ, trầm cảm, lo lắng, lú lẫn, mất ngủ.

Thần kinh: Mất điều hòa, suy giảm cân bằng, suy giảm nhận thức, suy giảm khả năng tập trung, giảm ý thức, chóng mặt, giảm cảm giác, suy giảm trí nhớ, rối loạn thần kinh, bệnh thần kinh^(d), chứng dị cảm, buồn ngủ, rối loạn ngôn ngữ, rối loạn vị giác, run.

Thị giác: Bán manh, mờ mắt, rối loạn thị giác^(e), khiếm khuyết trường thị giác, song thị, đau mắt.

Tai và mê đạo: Điếc^(f), chóng mặt, ù tai, đau tai^(g).

Mạch máu: Xuất huyết, thuyên tắc phổi, huyết khối tĩnh mạch sâu, tăng huyết áp.

Hô hấp, lồng ngực và trung thất: Viêm phổi, khó thở, viêm xoang, viêm phế quản, ho, nhiễm trùng đường hô hấp trên.

Tiêu hóa: Viêm miệng, đau bụng^(h), khó tiêu, khó nuốt.

Da và mô dưới da: Ban đỏ, khô da, ngứa.

Cơ xương khớp và mô liên kết: Bệnh cơ, yếu cơ, đau khớp, đau lưng, đau cơ xương, đau cơ.

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

Toàn thân và tại chỗ: Sốt, các triệu chứng giống cúm, suy nhược, khó chịu, đau, phù, phù ngoại vi⁽ⁱ⁾.

Xét nghiệm: Tăng enzym gan^(j), giảm cân, tăng cân.

Chấn thương, ngộ độc và các biến chứng phẫu thuật: Tổn thương do bức xạ^(k).

Ít gặp ($1/1000 \leq ADR < 1/100$)

Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng: Nhiễm trùng cơ hội (bao gồm cả PCP), nhiễm trùng huyết*, viêm não màng não do *Herpes**, nhiễm CMV, tái kích hoạt CMV, virus viêm gan B*, *Herpes simplex*, tái kích hoạt nhiễm trùng, nhiễm trùng vết thương, viêm dạ dày ruột^(b).

Khối u lành tính, ác tính và không xác định: Hội chứng loạn sản tủy (MDS), khối u ác tính thứ phát, bao gồm bệnh bạch cầu dòng tủy.

Máu và hệ bạch huyết: Giảm toàn thể huyết cầu kéo dài, thiếu máu bất sản*, giảm toàn thể huyết cầu, đốm xuất huyết.

Hệ miễn dịch: Phản vệ.

Nội tiết: Đái tháo nhạt.

Chuyển hóa và dinh dưỡng: Hạ kali máu, tăng phosphatase kiềm.

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

Thần kinh: Trạng thái động kinh, liệt nửa người, rối loạn ngoại tháp, rối loạn khứu giác, đáng đi bất thường, tăng nhạy cảm, rối loạn cảm giác, phối hợp bất thường.

Thị giác: Giảm thị lực, khô mắt.

Tai và mê đạo: Suy giảm thính lực, tăng tính lực, viêm tai giữa.

Tim: Đánh trống ngực.

Mạch máu: Xuất huyết não, đỏ bừng, nóng bừng.

Hô hấp, lồng ngực và trung thất: Suy hô hấp*, viêm phổi kẽ/viêm phổi, xơ phổi, nghẹt mũi.

Tiêu hóa: Chướng bụng, đại tiện không tự chủ, rối loạn tiêu hóa, trĩ, khô miệng.

Gan mật: Suy gan*, tổn thương gan, viêm gan, ứ mật, tăng bilirubin máu.

Da và mô dưới da: Hoại tử biểu bì nhiễm độc, hội chứng Stevens-Johnson, phù mạch, hồng ban đa dạng, hồng ban, tróc da, phản ứng nhạy cảm với ánh sáng, mày đay, ngoại ban, viêm da, tăng tiết mồ hôi, sắc tố da bất thường.

Thận và tiết niệu: Khó tiểu.

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

Toàn thân và tại chỗ: Tình trạng trầm trọng hơn, rụng mình, phù mắt, đổi màu lưỡi, khát nước, bệnh về răng.

Xét nghiệm: Tăng chỉ số GGT (Gamma-glutamyl transferase).

Không rõ tần suất

Da và mô dưới da: Phản ứng của thuốc với tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS).

(a): Bao gồm viêm họng hạt, viêm mũi họng, viêm họng do *Streptococcus*.

(b): Bao gồm viêm dạ dày ruột, viêm dạ dày ruột do virus.

(c): Bao gồm dạng hội chứng Cushing, hội chứng Cushing.

(d): Bao gồm bệnh thần kinh, bệnh thần kinh ngoại vi, bệnh đa dây thần kinh, bệnh thần kinh cảm giác ngoại vi, bệnh thần kinh vận động ngoại vi.

(e): Bao gồm suy giảm thị lực, rối loạn mắt.

(f): Bao gồm điếc, điếc hai bên, điếc thần kinh, điếc một bên.

(g): Bao gồm đau tai, khó chịu ở tai.

(h): Bao gồm đau bụng, đau bụng dưới, đau bụng trên, khó chịu ở bụng.

(i): Bao gồm phù nề ngoại vi, sưng ngoại vi.

(j): Bao gồm xét nghiệm chức năng gan tăng, alanin aminotransferase tăng, aspartate aminotransferase tăng, enzym gan tăng.

(k): Bao gồm tổn thương do bức xạ, tổn thương da do bức xạ.

* : Bao gồm cả các trường hợp có kết quả tử vong.

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

Kết quả xét nghiệm

Suy tủy (giảm bạch cầu trung tính và giảm tiểu cầu), được biết là độc tính giới hạn liều dùng đối với hầu hết các tác nhân gây độc tế bào, bao gồm TMZ, đã được ghi nhận. Khi kết hợp các bất thường trong xét nghiệm và các tác dụng ngoài ý muốn giữa giai đoạn điều trị kết hợp và giai đoạn đơn trị liệu, các bất thường về bạch cầu trung tính độ 3 hoặc độ 4 bao gồm các biến cố tăng bạch cầu trung tính đã được ghi nhận ở 8% bệnh nhân. Các bất thường về tiểu cầu cấp độ 3 hoặc độ 4, bao gồm các giảm tiểu cầu đã được ghi nhận ở 14% bệnh nhân sử dụng TMZ.

U thần kinh đệm ác tính tái phát hoặc tiến triển

Kết quả xét nghiệm

Giảm tiểu cầu độ 3 hoặc 4 và giảm bạch cầu trung tính xảy ra lần lượt ở 19% và 17% bệnh nhân được điều trị u thần kinh đệm ác tính. Điều này dẫn đến việc nhập viện và/hoặc ngừng TMZ lần lượt là 8% và 4%. Suy tủy có thể dự đoán được (thường trong vài chu kỳ đầu tiên, trong thời gian từ ngày 21 đến ngày 28) và hồi phục nhanh chóng, thường trong vòng 1 - 2 tuần. Không có bằng chứng về suy tủy tích lũy được quan sát thấy. Giảm tiểu cầu có thể làm tăng nguy cơ chảy máu và giảm bạch cầu trung tính hoặc giảm bạch cầu có thể làm tăng nguy cơ nhiễm trùng.

Giới tính

Trong một phân tích dược động học quần thể về kinh nghiệm thử nghiệm lâm sàng, có 101 nữ giới và 169 nam giới 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. Trong chu kỳ điều trị đầu tiên, tỷ lệ cao hơn ở phụ nữ so với nam giới về giảm bạch cầu trung tính cấp độ 4 ($ANC < 0,5 \times 10^9/L$), 12% so với 5% và giảm tiểu cầu ($< 20 \times 10^9/L$), 9% so với 3%. Trong bộ dữ liệu về u thần kinh đệm tái phát ở 400 đối tượng, giảm bạch cầu trung tính cấp độ 4 xảy ra ở 8% nữ giới, 4% nam giới và giảm tiểu cầu độ 4 xảy ra ở 8% nữ giới, 3% nam giới trong chu kỳ điều trị đầu tiên. Trong một nghiên cứu trên 288 đối tượng mới được chẩn đoán u nguyên bào thần kinh đệm đa dạng, giảm bạch cầu trung tính cấp độ 4 xảy ra ở 3% nữ, 0% nam giới và giảm tiểu cầu độ 4 xảy ra ở 1% nữ, 0% nam giới trong chu kỳ trị liệu đầu tiên.

Trẻ em

TMZ đường uống đã được nghiên cứu ở bệnh nhi (3 - 18 tuổi) bị u thần kinh đệm thân não tái phát hoặc u tế bào hình sao mức độ cao tái phát, trong một phác đồ sử dụng hàng ngày trong 5 ngày mỗi 28 ngày. Mặc dù dữ liệu còn hạn chế, khả năng dung nạp ở trẻ em được dự kiến giống với người lớn. Tính an toàn của TMZ ở trẻ em dưới 3 tuổi vẫn chưa được xác định.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Liều 500, 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 huyết học và đã được báo cáo ở mọi liều nhưng được dự kiến liều càng cao thì càng nghiêm trọng hơn. Một bệnh nhân đã dùng quá liều 10.000 mg (tổng liều trong một chu kỳ duy nhất, trong 5 ngày) và các tác dụng phụ được báo cáo là giảm toàn thể huyết cầu, sốt, suy đa cơ quan và tử vong. Có báo

cáo về những bệnh nhân đã dùng quá liều khuyến cáo trong hơn 5 ngày điều trị (lên đến 64 ngày) với các tác dụng ngoài ý muốn bao gồm ức chế tủy xương, có hoặc không nhiễm trùng, trong một số trường hợp nghiêm trọng, kéo dài và dẫn đến tử vong. Trong trường hợp xảy ra quá liều, cần đánh giá huyết học. Các biện pháp hỗ trợ cần được cung cấp khi cần thiết.

DƯỢC LỰC HỌC

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

Mã ATC: L01A X03

Cơ chế hoạt động

Temozolomide là một triazene, trải qua quá trình chuyển đổi hóa học nhanh chóng ở pH sinh lý thành monomethyl triazenoimidazole carboxamide (MTIC) có hoạt tính. Khả năng gây độc tế bào của MTIC được cho là chủ yếu do quá trình alkyl hóa ở vị trí O⁶ của guanin cùng với quá trình alkyl hóa bổ sung cũng xảy ra ở vị trí N⁷. Các tổn thương gây độc tế bào phát triển sau đó được cho là có liên quan đến sửa chữa sai lệch của chất methyl hóa.

DƯỢC ĐỘNG HỌC

TMZ bị thủy phân tự phát ở pH sinh lý chủ yếu thành dạng có hoạt tính, 3-methyl- (triazen-1-yl) imidazole-4-carboxamide (MTIC). MTIC được thủy phân một cách tự nhiên thành 5-amino-imidazole-4-carboxamide (AIC), một chất trung gian đã biết trong quá trình sinh tổng hợp purine và acid nucleic, và thành methylhydrazine, được cho là chất alkyl hóa hoạt động. Khả năng gây độc tế bào của MTIC chủ yếu do quá trình alkyl hóa DNA ở các vị trí O⁶ và N⁷ của guanin. So với AUC của TMZ, nồng độ MTIC và AIC lần lượt xấp xỉ 2,4% và 23%.

In vivo, t_{1/2} của MTIC tương tự như của TMZ là 1,8 giờ.

Hấp thu

Sau khi sử dụng bằng đường uống ở người lớn, TMZ được hấp thu nhanh chóng, với nồng độ đỉnh đạt sớm nhất là 20 phút sau khi uống (thời gian trung bình từ 0,5 đến 1,5 giờ). Sau khi uống TMZ có gắn ¹⁴C, sự bài tiết trung bình qua phân của ¹⁴C trong 7 ngày sau khi dùng 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 được dự kiến không có tương tác với các chất liên kết mạnh với protein.

Các nghiên cứu PET ở người và dữ liệu tiền lâm sàng cho thấy TMZ nhanh chóng vượt qua hàng rào máu não và có mặt trong dịch não tủy. Sự thấm qua dịch não tủy đã được xác nhận ở một bệnh nhân; nồng độ trong dịch não tủy dựa trên AUC của TMZ xấp xỉ 30% AUC huyết tương, phù hợp với dữ liệu ở động vật.

Thải trừ

Thời gian bán thải (t_{1/2}) trong huyết tương là khoảng 1,8 giờ. ¹⁴C được thải trừ chính qua thận. Sau khi uống, khoảng 5% đến 10% liều dùng được thải trừ dưới dạng không đổi trong nước tiểu sau 24 giờ, và phần còn lại được bài tiết dưới dạng acid temozolomide, 5-aminoimidazole-4-carboxamide (AIC) hoặc các chất chuyển hóa phân cực không xác định. Nồng độ trong huyết tương tăng liên quan đến liều lượng. Độ thanh thải trong huyết tương, thể tích phân bố và thời gian bán thải không phụ thuộc vào liều lượng.

Đặc tính đặc biệt

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

Trẻ em có AUC cao hơn người lớn; tuy nhiên, liều dung nạp tối đa (MTD) là 1.000 mg/m² mỗi chu kỳ cả ở trẻ em và người lớn.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 1 vỉ x 5 viên.

BẢO QUẢN

Bảo quản trong bao bì kín, nơi khô ráo, nhiệt độ dưới 30°C.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

Nhà sản xuất.

HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Số lô sản xuất (Batch No.), ngày sản xuất (Mfg. date), hạn dùng (Exp. date): xin xem trên nhãn bao bì.

Sản xuất tại:

Công ty TNHH Sinh dược phẩm HERA

Lô A17 Khu công nghiệp Tứ Hạ, thị xã Hương Trà, tỉnh Thừa Thiên Huế, Việt Nam.

