

Khoa Dược – Tổ TTT – DLS*Tp. HCM, ngày tháng năm 2024***THÔNG TIN THUỐC****NINLARO (Ixazomib)****Kính gửi:** Giám đốc

Trưởng Phòng KHTH

Ban phụ trách các khoa/phòng điều trị

Khoa Dược kính gửi thông tin thuốc **NINLARO (Ixazomib) 4mg** để các Bác sĩ và Điều dưỡng xem xét và sử dụng trong điều trị.

Thuốc được sản xuất bởi công ty Haupt Pharma Amareg GmbH (Đức).

**Hoạt chất:** Ixazomib (dưới dạng Ixazomib citrate)**Dạng bào chế:** Viên nang cứng**Hàm lượng:** Ninlaro 4mg chứa 4mg ixazomib (dưới dạng ixazomib citrate 5,7mg)Thuốc **KHÔNG** được hưởng BHYT.**I. THÔNG TIN NINLARO:****1. CHỈ ĐỊNH**

Ninlaro phối hợp với lenadomide và dexamethasone được chỉ định điều trị cho những bệnh nhân người lớn bị đa u tủy đã được điều trị với ít nhất một liệu pháp trước đó. Phác đồ này không được khuyến cáo ở những bệnh nhân mới được chẩn đoán đa u tủy [1, 2].

2. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với hoạt chất hoặc với bất kỳ tá dược nào được liệt kê trong bảng thành phần [1].

3. ĐẶC ĐIỂM DƯỢC LỰC

Ixazomib citrate, một tiền chất thuốc, là một chất được thủy phân nhanh chóng trong điều kiện sinh lý thành ixazomib là dạng có hoạt tính sinh học.

Ixazomib là chất ức chế protease đường uống, chọn lọc cao và có hồi phục. Ixazomib ưu tiên gắn kết và ức chế hoạt tính giống chymotrypsin của tiểu đơn vị beta 5 của proteasome 20S, dẫn

đến kích hoạt các tầng tín hiệu (signaling cascades), ngừng chu kỳ tế bào và chết tế bào theo chương trình [1, 2].

4. ĐẶC ĐIỂM DƯỢC ĐỘNG

Hấp thu: Thời gian đạt đỉnh: 1 giờ. Sinh khả dụng: 58%. Dùng với bữa ăn giàu chất béo làm giảm AUC của ixazomib 28%. **Phân bố:** gắn kết với 99% với protein huyết tương. Thể tích phân bố là 543 lít.

Chuyển hóa: chuyển hóa chính qua CYP3A4.

Thải trừ: nước tiểu (62% và < 3,5% dạng không đổi) và phân (22%). $T_{1/2}$ khoảng 9,5 ngày [1, 2].

5. THẬN TRỌNG

Úc chế tủy xương: Tiêu cầu giảm thấp nhất thường xảy ra trong khoảng thời gian từ ngày 14 đến ngày 21 của mỗi chu kỳ với sự phục hồi về mức cơ bản khi bắt đầu chu kỳ tiếp theo.

Độc tính trên da: phần lớn các trường hợp là độ 1 hoặc 2 (phát ban độ 3 được quan sát thấy ở một số ít bệnh nhân).

Bệnh lý thần kinh ngoại biên: chủ yếu là độ 1 hoặc 2. Bệnh lý thần kinh cảm giác ngoại biên được báo cáo phổ biến nhất, trong khi bệnh lý thần kinh vận động ngoại biên hiếm gặp.

Phụ nữ có thai nên tránh điều trị bằng Ixazomib. Phụ nữ trong độ tuổi mang thai phải sử dụng biện pháp tránh thai có hiệu quả cao trong khi dùng ixazomib và trong 90 ngày sau khi ngừng điều trị. Phụ nữ sử dụng thuốc tránh thai hormon nên sử dụng thêm biện pháp tránh thai bằng màng ngăn.

Ixazomib gây độc tế bào. Chỉ nên lấy viên nang ra khỏi vỉ ngay trước khi dùng thuốc. Không nên mở hoặc nghiền nát viên. Nếu tiếp xúc với da, rửa kỹ bằng xà phòng và nước; nếu tiếp xúc với mắt, rửa kỹ bằng nước [1, 2].

6. TÁC DỤNG PHỤ

Nhóm hệ cơ quan/ Phản ứng bất lợi	Phản ứng bất lợi (Tất cả cấp độ)	Phản ứng bất lợi độ 3	Phản ứng bất lợi độ 4
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng			
Nhiễm trùng đường hô hấp trên	Rất thường gặp	Ít gặp	
Herpes zoster	Thường gặp	Thường gặp	

Nhóm hệ cơ quan/ Phản ứng bất lợi	Phản ứng bất lợi (Tất cả cấp độ)	Phản ứng bất lợi độ 3	Phản ứng bất lợi độ 4
Rối loạn máu và hệ bạch huyết			
Giảm tiểu cầu	Rất thường gặp	Rất thường gặp	Rất thường gặp
Giảm bạch cầu trung tính	Rất thường gặp	Rất thường gặp	Thường gặp
Rối loạn hệ thần kinh			
Bệnh thần kinh ngoại biên	Rất thường gặp	Thường gặp	
Rối loạn tiêu hóa			
Tiêu chảy	Rất thường gặp	Thường gặp	
Buồn nôn	Rất thường gặp	Thường gặp	
Nôn	Rất thường gặp	Ít gặp	
Táo bón	Rất thường gặp	Ít gặp	
Rối loạn da và mô dưới da			
Phát ban	Rất thường gặp	Thường gặp	
Rối loạn hệ cơ xương và mô liên kết			
Đau lưng	Rất thường gặp	Ít gặp	
Rối loạn toàn thân và tình trạng dùng tại chỗ dùng thuốc			
Phù ngoại biên	Rất thường gặp	Thường gặp	

7. TƯƠNG TÁC THUỐC

Thuốc gây cảm ứng mạnh CYP3A (carbamazepine, phenytoin, rifampicin và St. John's Wort): có thể làm giảm hiệu quả của ixazomib, do đó nên **TRÁNH DÙNG ĐỒNG THỜI**. Theo dõi bệnh nhân chặt chẽ để kiểm soát bệnh nếu không thể tránh được việc điều trị đồng thời [1, 2].

8. THÔNG TIN KHÁC

Trễ liều hoặc quên liều: trong trường hợp trễ hoặc quên một liều ixazomib, chỉ nên dùng liều đó nếu thời gian đến liều kế tiếp theo dự định ≥ 72 giờ. Không nên dùng liều gấp đôi để bù cho liều đã quên [1].

Nếu bệnh nhân nôn sau khi dùng 1 liều, bệnh nhân không nên lặp lại liều đó mà nên dùng thuốc lại vào thời điểm liều kế tiếp theo dự định [1].

9. BẢO QUẢN

Không bảo quản thuốc trên 30°C. Không để đông lạnh.

Giữ thuốc trong bao bì gốc tránh ẩm [1].

II. HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG IXAZOMIB, LENALIDOMIDE VÀ DEXAMETHASONE (PHÁC ĐỒ IRd) TRONG ĐIỀU TRỊ ĐA U TỬY [1-4]

Chu kỳ: 28 ngày			
Thuốc	Liều dùng	Cách dùng	Thời điểm
Ixazomib	4mg	Uống trước ăn 1 giờ hoặc sau ăn 2 giờ. Uống nguyên viên, không nhai, mở viên	Ngày 1, 8, 15
Lenalidomide ^(*)	25mg	Uống nguyên viên thuốc với nước. Không nhai, không mở viên	Hằng ngày, từ ngày 1 đến ngày 21
Dexamethasone ^(*)	40mg	Uống thuốc sau bữa ăn sáng	Ngày 1, 8, 15, 22
<i>(*) Đối với người cao tuổi suy kiệt (frail older): liều khởi đầu của lenalidomide là 15 mg và dexamethasone là 20 mg.</i>			
Lưu ý trước khi dùng phác đồ IRd:			
Nguy cơ nôn	10 – 30%		
Dự phòng huyết khối	Cần dự phòng huyết khối thường quy. Nguy cơ huyết khối là trên 10% đối với phác đồ lenalidomide + dexamethasone liều cao khác.		
Công thức máu	<ul style="list-style-type: none"> Số lượng bạch cầu tuyệt đối cần phải $\geq 1.000/\text{mm}^3$ Số lượng tiểu cầu cần phải $\geq 75.000/\text{mm}^3$ 		
Chỉnh liều theo chức năng gan, thận	<ul style="list-style-type: none"> Ixazomib: Giảm liều xuống 3mg với suy gan trung bình và nặng, suy thận nặng (CrCl < 30ml/phút) hoặc suy thận giai đoạn cuối phải thẩm phân máu. Lenadomide: điều chỉnh liều khi CrCl < 60ml/phút. 		
Thông số cần theo dõi			
Số lượng bạch cầu và tiểu cầu 7 ngày 1 lần trong hai chu kỳ đầu tiên, ngày 1 và 15 trong chu kỳ thứ 3 và cứ sau 28 ngày.			
Điện giải, chức năng gan, thận mỗi chu kỳ.			
Đánh giá bệnh thần kinh ngoại biên hoặc đau thần kinh trước khi bắt đầu mỗi chu kỳ.			
Theo dõi dấu hiệu giảm thể tích máu do tiêu chảy/nôn mửa trước mỗi chu kỳ			
Theo dõi tình trạng phát ban trước mỗi chu kỳ			

Chỉnh liều do độc tính:																	
		<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Ixazomib</th> <th>Lenalidomide</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Liều khởi đầu khuyến cáo</td> <td>4mg</td> <td>25mg</td> </tr> <tr> <td>Liều cấp 1</td> <td>3mg</td> <td>15mg</td> </tr> <tr> <td>Liều cấp 2</td> <td>2,3mg</td> <td>10mg</td> </tr> <tr> <td>Liều cấp 3</td> <td>Ngưng</td> <td>5mg</td> </tr> </tbody> </table>		Ixazomib	Lenalidomide	Liều khởi đầu khuyến cáo	4mg	25mg	Liều cấp 1	3mg	15mg	Liều cấp 2	2,3mg	10mg	Liều cấp 3	Ngưng	5mg
	Ixazomib	Lenalidomide															
Liều khởi đầu khuyến cáo	4mg	25mg															
Liều cấp 1	3mg	15mg															
Liều cấp 2	2,3mg	10mg															
Liều cấp 3	Ngưng	5mg															
Độc tính	Hành động																
Giảm tiểu cầu																	
Số lượng tiểu cầu < 30.000/mm ³	<ul style="list-style-type: none"> Lần đầu tiên: ngừng ixazomib và lenalidomide cho đến khi hồi phục. Sau khi hồi phục, tiếp tục dùng ixazomib ở liều hiện tại và lenalidomide ở liều thấp hơn tiếp theo. Lần thứ 2: ngừng ixazomib và lenalidomide cho đến khi hồi phục. Sau khi hồi phục, tiếp tục dùng ixazomib với liều thấp hơn tiếp theo và tiếp tục dùng lenalidomide với liều hiện tại. Những lần xuất hiện tiếp theo: điều chỉnh liều xen kẽ của ixazomib và lenalidomide. 																
Giảm bạch cầu trung tính																	
Số lượng bạch cầu trung tính tuyệt đối < 500/mm ³	<ul style="list-style-type: none"> Lần đầu tiên: ngừng ixazomib và lenalidomide cho đến khi hồi phục. Xem xét G-CSF^(**). Sau khi hồi phục, tiếp tục dùng ixazomib ở liều hiện tại và lenalidomide ở liều thấp hơn tiếp theo. Lần thứ 2: ngừng ixazomib và lenalidomide cho đến khi hồi phục. Sau khi hồi phục, tiếp tục dùng ixazomib với liều thấp hơn tiếp theo và tiếp tục dùng lenalidomide với liều hiện tại. Những lần xuất hiện tiếp theo: điều chỉnh liều xen kẽ ixazomib và lenalidomide. 																
Độc tính trên da																	
Độ 1	<ul style="list-style-type: none"> Tiếp tục điều trị. Điều trị bằng corticosteroid tại chỗ và thuốc kháng histamine đường uống. 																
Độ 2 hoặc độ 3	<ul style="list-style-type: none"> Lần đầu tiên: ngừng điều trị lenalidomide cho đến khi hồi phục về mức ≤ độ 1. Tiếp tục dùng lenalidomide với liều thấp hơn tiếp theo. Lần thứ 2: ngừng ixazomib và lenalidomide cho đến khi hồi phục về mức ≤ độ 1. Tiếp tục dùng ixazomib ở liều thấp hơn tiếp theo và lenalidomide ở liều hiện tại. Những lần xuất hiện tiếp theo: điều chỉnh liều xen kẽ ixazomib và lenalidomide. 																
Độ 4 Hội chứng Stevens-Johnson hoặc hoại tử biểu bì nhiễm độc (TEN)	<ul style="list-style-type: none"> Ngưng phát đồ điều trị 																

Độc tính	Hành động
Bệnh thần kinh ngoại biên	
Bệnh thần kinh ngoại biên độ 1 + đau hoặc bệnh thần kinh ngoại biên độ 2	<ul style="list-style-type: none"> • Ngưng ixazomib cho đến khi bệnh thần kinh ngoại biên hồi phục về \leq độ 1 mà không kèm đau hoặc về tình trạng ban đầu của bệnh nhân. • Sau khi hồi phục dùng lại ixazomib ở liều hiện tại.
Bệnh thần kinh ngoại biên độ 2 + đau hoặc bệnh thần kinh ngoại biên độ 3	<ul style="list-style-type: none"> • Ngưng ixazomib cho đến khi bệnh thần kinh ngoại biên hồi phục về \leq độ 1 mà không kèm đau hoặc về tình trạng ban đầu của bệnh nhân. • Sau khi hồi phục dùng lại ixazomib ở liều thấp hơn tiếp theo.
Bệnh thần kinh ngoại biên độ 4	<ul style="list-style-type: none"> • Ngưng phác đồ điều trị
Độc tính khác	
Huyết khối vi mạch (Thrombotic microangiopathy – TMA)	Hiếm khi, ixazomib liên quan đến TMA, có thể biểu hiện bằng tan máu Coombs âm tính, giảm tiểu cầu, suy thận và/hoặc các phát hiện về thần kinh. Nếu nghi ngờ TMA, ngừng Ixazomib.
Độc tính trên tiêu hóa	<ul style="list-style-type: none"> • Thuốc điều trị tiêu chảy, thuốc chống nôn và chăm sóc hỗ trợ có thể được dùng để kiểm soát độc tính. • Khuyến cáo điều chỉnh liều cho các triệu chứng độ 3 hoặc 4.
Các độc tính khác ngoài huyết học độ 3 hoặc 4	<ul style="list-style-type: none"> • Ngưng ixazomib cho đến khi hồi phục về tình trạng ban đầu hoặc tối đa là độ 1. • Sau khi hồi phục, nếu độc tính do ixazomib, dùng lại ixazomib ở liều thấp hơn tiếp theo.
(**) Cân nhắc sử dụng G-CSF trong giảm bạch cầu trung tính nhằm duy trì liều thuốc.	

III. TÀI LIỆU THAM KHẢO

[1] Tờ Hướng dẫn sử dụng thuốc NINLARO.

[2] Ixazomib: Drug information – UpToDate. Ngày truy cập: 01/04/2024

[3] Clinical resource: Multiple myeloma ixazomib lenalidomide and dexamethasone oral 2023 V.3, eviQ Cancer Treatments Online, Cancer Institute NSW, viewed 1 April 2024, <https://www.eviq.org.au/haematology-and-bmt/multiple-myeloma/3605-ixazomib-lenalidomide-and-dexamethasone#history>

[4] Moreau P, Masszi T, Grzasko N, et al. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. N Engl J Med 2016; 374:1621.

GIÁM ĐỐC DUYỆT

TRƯỞNG KHOA DƯỢC

NGƯỜI BIÊN SOẠN

TS.BS.CKII. PHÙ CHÍ DŨNG

DS.CKII. TRƯƠNG ANH THU'

DS. LÊ THỊ HỒNG CHÂU

Nơi nhận:

- Ban Giám Đốc
- Khoa LS
- P.KHTH
- Lưu KD