

Baxter

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sỹ.

ENDOXAN

ENDOXAN 200 mg: mỗi lọ ENDOXAN 200mg chứa thành phần hoạt chất: 213,8 mg cyclophosphamide monohydrate (tương ứng với 200 mg cyclophosphamide khan).

ENDOXAN 500 mg: mỗi lọ ENDOXAN 500 mg chứa thành phần hoạt chất: 534,5 mg cyclophosphamide monohydrate (tương ứng với 500 mg cyclophosphamide khan).

ENDOXAN 1g: mỗi lọ ENDOXAN 1g chứa thành phần hoạt chất: 1,069 g cyclophosphamide monohydrate (tương ứng với 1g cyclophosphamide khan).

Dạng bào chế:

ENDOXAN 200 mg, 500 mg, 1g lọ tiêm:

Bột pha dung dịch tiêm dùng theo đường tĩnh mạch.

Chỉ định

ENDOXAN được sử dụng trong phương pháp đa hóa trị liệu hay đơn trị liệu trong các bệnh lý:

Các bệnh bạch cầu:

Bệnh bạch cầu dòng lympho bào và dòng tủy bào cấp hay mãn.

U hạch ác tính:

Bệnh Hodgkin, ung thư hạch không Hodgkin, u tương bào.

U tạng đặc ác tính có di căn và không di căn:

Ung thư buồng trứng, ung thư tinh hoàn, ung thư vú, ung thư phổi tế bào nhỏ, u nguyên bào thần kinh, sarcoma Ewing.

Các bệnh tự miễn tiến triển:

Như viêm khớp dạng thấp, bệnh khớp do vảy nến, Lupus ban đỏ hệ thống, xơ cứng bì, viêm mạch máu hệ thống (kèm hội chứng thận hư), một số thể viêm cầu thận (kèm hội chứng thận hư), bệnh nhược cơ nặng, thiếu máu tán huyết tự miễn, bệnh ngưng kết tổ lạnh.

Các bệnh lý có biến đổi kết quả sinh thiết tối thiểu trên trẻ nhỏ (chỉ áp dụng cho đường uống)

Cyclophosphamide có tác dụng trong một số trường hợp chọn lọc các bệnh lý có biến đổi kết quả sinh thiết tối thiểu nhưng không sử dụng được như liệu pháp điều trị khởi phát.

Cyclophosphamide có thể giúp thuyên giảm các tác dụng bất lợi trên các trẻ nhỏ có bệnh lý không đáp ứng đầy đủ với liệu pháp adrenocorticosteroid hoặc trên những trẻ đang dùng liệu pháp adrenocorticosteroid mà xuất hiện hoặc có nguy cơ xuất hiện các tác dụng không dung nạp.

Điều trị ức chế miễn dịch trong ghép tạng

Chống chỉ định:

ENDOXAN không nên sử dụng ở những bệnh nhân:

- Được biết có mẫn cảm với cyclophosphamide.
- Có chức năng tủy xương bị suy giảm trầm trọng (đặc biệt ở những bệnh nhân đã được điều trị bằng các thuốc độc tế bào và/hoặc xạ trị).
- Viêm bàng quang.
- Tắc nghẽn đường dẫn tiểu.
- Nhiễm trùng giai đoạn hoạt động.
- Có thai và cho con bú (xem các lưu ý bên dưới).

Dùng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú:

Điều trị cyclophosphamide có thể gây các bất thường kiểu di truyền ở cả bệnh nhân nam và nữ.

Trường hợp phải chỉ định dùng thuốc vì sự sống còn của bệnh nhân ngay trong 3 tháng đầu của thai kỳ, cần đi khám để xem xét đánh giá có thể giữ lại thai hay không.

Sau 3 tháng đầu tiên của thai kỳ, nếu không thể trì hoãn việc điều trị và người bệnh vẫn mong muốn giữ thai, có thể tiến hành hóa trị liệu sau khi đã thông báo cho bệnh nhân về nguy cơ sinh quái thai có thể có dù ít.

Bệnh nhân nữ không được có thai trong thời gian trị liệu. Nếu vẫn có thai trong thời gian đang điều trị với thuốc, người bệnh cần được khám di truyền học.

Do cyclophosphamide bài tiết vào sữa mẹ, nên ngưng cho con bú trong lúc điều trị thuốc.

Cần thông báo về việc dự trữ tinh trùng cho bệnh nhân nam trước khi điều trị với ENDOXAN.

Thời gian tránh thụ thai ở nam giới và nữ giới sau khi kết thúc hóa trị liệu phụ thuộc vào tiên lượng bệnh tiên phát cũng như mức độ mong muốn có con của người bệnh.

Cảnh báo đặc biệt thận trọng khi sử dụng thuốc

Trước khi bắt đầu điều trị, cần loại trừ hay điều chỉnh các tắc nghẽn đường dẫn tiểu, viêm bàng quang, nhiễm trùng và rối loạn điện giải.

Nói chung, ENDOXAN, giống như các thuốc kim tế bào khác, cần được sử dụng thận trọng ở bệnh nhân lớn tuổi và ở những bệnh nhân đã được xạ trị trước đó.

Cũng cần thận trọng đặc biệt trên các bệnh nhân có hệ miễn dịch suy yếu, như bệnh nhân tiểu đường, bệnh nhân suy gan hay suy thận mãn tính. Trong quá trình điều trị với ENDOXAN, nếu bệnh nhân xuất hiện tình trạng viêm bàng quang kèm tiểu máu vi thể hoặc đại thể, cần ngưng điều trị thuốc cho đến khi nước tiểu bình thường trở lại.

Phải kiểm tra bạch cầu đều đặn trong quá trình điều trị:

- cách 5 – 7 ngày khi khởi đầu điều trị
- cách 2 ngày trong trường hợp bạch cầu giảm <3000/mm³, có thể đếm bạch cầu hàng ngày.
- Trường hợp trị liệu kéo dài, tiến hành kiểm tra mỗi 2 tuần thường là đủ. Nếu có biểu hiện ức chế tủy cần kiểm tra cả số lượng hồng cầu và tiểu cầu.

Ảnh hưởng lên khả năng lái xe và sử dụng máy móc:

Do khả năng có các tác dụng phụ khi dùng cyclophosphamide như buồn nôn ói mửa có thể dẫn đến suy giảm tuần hoàn, tùy từng bệnh nhân mà thầy thuốc sẽ khuyến cáo có thể lái xe hay điều khiển máy móc hay không.

Tương tác thuốc và các tương tác khác

Tác dụng làm hạ đường huyết của sulfonyl urea có thể bị tăng lên, cũng như tác động ức chế tủy sẽ tăng lên khi dùng đồng thời với allopurinol hay hydrochlorothiazide.

Điều trị trước hay đồng thời phenobarbital, phenytoin, các benzodiazepine hay chloral hydrate gây ảnh hưởng đến khả năng tăng dẫn nhập men gan từ ty thể.

Chủng ngừa vaccin cúm đồng thời với dùng các thuốc ức chế miễn dịch sẽ dẫn đến giảm đáp ứng với vaccin. Nếu dùng đồng thời các thuốc dẫn cơ gây khử cực (như succinylcholine halogenide), hiện tượng ngưng thở kéo dài có thể xuất hiện do sự giảm nồng độ pseudocholinesterase.

Việc điều trị đồng thời với chloramphenicol có thể dẫn đến kéo dài thời gian bán thải của cyclophosphamide và làm chậm chuyển hóa.

Điều trị với Anthracycline và pentostatin sẽ làm tăng khả năng gây độc tính lên tim của cyclophosphamide. Việc tăng tác

Đặc biệt thận trọng khi điều trị phối hợp với indomethacin do đã có báo cáo về ngộ độc nước cấp tính ở một ca riêng lẻ. Nhìn chung, các bệnh nhân đang điều trị bằng cyclophosphamide cần kiêng các thức uống có cồn. Bệnh nhân không được ăn nho hoặc uống nước từ quả nho do nước quả nho có chứa các thành phần có thể làm giảm hoạt hóa cyclophosphamide dẫn đến làm giảm hiệu quả của thuốc.

Liều dùng và cách dùng

Thuốc kê đơn. ENDOXAN chỉ nên được chỉ định bởi bác sĩ chuyên khoa có kinh nghiệm.

Liều lượng phải được điều chỉnh thích ứng với từng bệnh nhân.

Liều dùng, thời gian trị liệu và/hoặc khoảng cách giữa các đợt trị liệu phụ thuộc vào chỉ định điều trị, vào sự sắp xếp liệu pháp phối hợp, tổng trạng sức khỏe của người bệnh và kết quả xét nghiệm lâm sàng kiểm soát (đặc biệt là kết quả kiểm tra công thức máu).

Khi phối hợp điều trị với các chất kìm tế bào khác có cùng độc tính, cần xem xét giảm liều hoặc kéo dài khoảng cách giữa các đợt trị liệu.

Cần xem xét việc chỉ định các tác nhân kích thích tạo huyết để làm giảm nguy cơ biến chứng ức chế tủy và/hoặc giúp hỗ trợ việc phân phối liều chỉ định.

Trừ khi có chỉ định đặc biệt khác, liều dùng sau đây được khuyến cáo:

ENDOXAN 200 mg/500 mg/1 g, lọ thuốc pha tiêm:

- để điều trị tiếp tục cho người lớn và trẻ em: dùng hàng ngày 3 – 6 mg/kg cân nặng (tương ứng với 120 – 240 mg/m² diện tích bề mặt cơ thể).
- để điều trị ngắt quãng: dùng 10 – 15 mg/ kg cân nặng (tương ứng với 400 – 600 mg/m² diện tích bề mặt cơ thể) cứ mỗi 2 – 5 ngày.
- để điều trị ngắt quãng liều cao: dùng 20 – 40 mg/kg cân nặng (tương ứng với 800 – 1600 mg/m² diện tích bề mặt cơ thể) và dùng những liều cao hơn (ví dụ chuẩn bị trước khi ghép tủy xương) cứ mỗi 21 – 28 ngày.

Pha chế dung dịch tiêm

Để pha chế dung dịch tiêm, thêm một lượng nước muối sinh lý tương ứng như sau vào lượng hoạt chất khô:

Lọ ENDOXAN	200 mg	500 mg	1 g
Thuốc dạng bột khô tương ứng với Cyclophosphamide, anhydrous	213,8 mg	535,5 mg	1069,0 mg
Nước muối sinh lý	10 ml	25 ml	50 ml

Chất thuốc sẽ được hòa tan ngay nếu lắc mạnh lọ thuốc sau khi thêm dung môi vào. Nếu chất thuốc chưa hòa tan ngay và hoàn toàn, nên dựng đứng lọ thuốc trong vài phút.

- Nên điều trị với thuốc theo đường tĩnh mạch bằng cách truyền. Để làm giảm khả năng xảy ra các tác dụng bất lợi phụ thuộc tốc độ truyền (ví dụ sưng mắt, đau đầu, nghẹt mũi, bong da đầu), nên truyền hoặc tiêm thuốc cyclophosphamide thật chậm.

Cho các điều trị truyền tĩnh mạch trong thời gian ngắn, thêm vào dung dịch ENDOXAN các dung môi như dung dịch Ringer, dung dịch muối hay dextrose với tổng thể tích 500ml.

Thời gian truyền có thể thay đổi từ 30 phút đến 2 giờ, tùy thuộc vào thể tích truyền.

Liều khuyến cáo được đưa ra, chủ yếu áp dụng trong các trị liệu đơn với cyclophosphamide. Khi phối hợp với các thuốc kìm tế bào khác có cùng độc tính, việc giảm liều hay kéo dài khoảng cách trị liệu có thể cần thiết.

Khuyến cáo về giảm liều trên các bệnh nhân suy tủy

Số lượng bạch cầu (μl)	Số lượng tiểu cầu (μl)	Liều
> 4000	> 100.000	100% của liều khuyến cáo
4000 – 2500	100.000 – 50.000	50% của liều khuyến cáo
< 2500	< 50.000	Điều chỉnh cho đến khi các giá trị bình thường hoặc có chỉ định đặc biệt.

Khuyến cáo về hiệu chỉnh liều đối với bệnh nhân suy thận hoặc suy gan.

Giảm liều trên bệnh nhân suy thận hoặc suy gan nặng. Khuyến cáo khá phổ biến là giảm 25% liều khi bilirubin huyết thanh từ 3,1 đến 5 mg/100ml và giảm 50% liều khi độ lọc cầu thận dưới 10 ml/phút. Cyclophosphamide là chất có thể lọc được.

ENDOXAN 200 mg/ 500 mg/ 1 g, lọ thuốc pha tiêm:

Thời gian điều trị và khoảng cách sẽ tùy thuộc vào chỉ định, kế hoạch hóa trị liệu kết hợp được áp dụng, tổng trạng sức khỏe của bệnh nhân và sự hồi phục công thức máu.

Cần chú ý truyền nước đầy đủ cũng như cho dùng thuốc giải độc UROPROTECTOR, UROMITEXAN.

Thời gian điều trị và khoảng cách sẽ tùy thuộc vào chỉ định, kế hoạch hóa trị liệu kết hợp được áp dụng, tổng trạng sức khỏe của bệnh nhân và sự hồi phục công thức máu.

Hướng dẫn sử dụng và pha chế

Việc dùng và pha chế các thuốc kìm tế bào luôn luôn phải tuân thủ các quy trình thận trọng an toàn được áp dụng cho việc sử dụng các thuốc độc tế bào.

Quá liều

Hệ quả của tình trạng quá liều với Cyclophosphamide có thể dẫn đến ồ ạt các triệu chứng độc tính theo liều như ức chế tủy, gây độc thận, độc tim mạch (bao gồm suy tim), các bệnh lý thuyên tắc tĩnh mạch gan, đau dạ dày.

Cyclophosphamide và các chất chuyển hóa của nó có thể được thẩm tách, do đó, thẩm tách máu nhanh được chỉ định để điều trị mọi trường hợp quá liều do tự tử, do tai nạn hoặc khi bị ngộ độc.

Cần giám sát chặt chẽ tình trạng tiến triển các độc tính, đặc biệt là các độc tính trên gan ở người bệnh bị quá liều Cyclophosphamide. Hiện chưa có thuốc giải độc đặc hiệu với Cyclophosphamide. Cần kiểm soát tình trạng quá liều bằng các biện pháp hỗ trợ thích hợp, bao gồm các liệu pháp điều trị theo từng giai đoạn phù hợp đối với bất cứ nguy cơ nhiễm khuẩn, ức chế tủy xương hay các tình trạng độc khác có nguy cơ xảy ra.

Cần phòng ngừa viêm bàng quang bằng UROMITEXAN (mesna) để ngăn chặn hoặc giảm tác dụng gây độc cho đường tiết niệu.

Tác dụng phụ

Bệnh nhân điều trị với ENDOXAN có thể gặp các tác dụng phụ kể sau, các tác dụng phụ có tính chất phụ thuộc liều và hầu hết các trường hợp đều có thể phục hồi được:

Trên hệ máu và tủy xương

Tùy thuộc vào liều dùng, có thể xảy ra suy tủy ở các mức độ khác nhau, liên quan đến giảm bạch cầu, tiểu cầu và thiếu máu. Thường gặp giảm bạch cầu kèm theo nguy cơ nhiễm trùng thứ cấp (đôi khi đe dọa tính mạng), và giảm tiểu cầu kèm tăng nguy cơ xuất huyết. Số lượng bạch cầu và tiểu cầu thường giảm thấp nhất vào một đến hai tuần sau khi bắt đầu điều trị và hồi phục trong vòng 3 đến 4 tuần. Thiếu máu thường không thấy phát triển cho đến tận sau vài đợt điều trị.

Suy tuỷ nặng hơn thường gặp ở những bệnh nhân mà trước đó đã được điều trị hoá trị liệu hoặc/ và phóng xạ hoặc trên những bệnh nhân suy thận.

Cần điều chỉnh liều khi dùng kết hợp với các tác nhân gây suy tuỷ khác. Nên tham khảo phần các Bảng hiệu chỉnh liều thuốc gây độc tế bào của dạng viên nén dựa trên thông số công thức máu ở thời điểm bắt đầu chu kỳ điều trị và điều chỉnh liều thấp nhất thuốc kim tế bào.

Đường dạ dày- ruột

Các tác dụng phụ đường tiêu hoá như buồn nôn và ói mửa là các phản ứng bất lợi phụ thuộc liều. Các phản ứng này xảy ra từ mức độ trung bình đến nặng trên khoảng 50% số bệnh nhân. Các tác dụng phụ hiếm gặp như chán ăn, tiêu chảy, táo bón và viêm miệng. Viêm đại tràng xuất huyết và loét niêm mạc miệng được ghi nhận các ca riêng lẻ.

Hệ thân và đường tiết niệu

Sau khi được thải trừ ra nước tiểu, cyclophosphamide và các chất chuyển hóa của chúng dẫn đến các thay đổi ở đường tiết niệu, đặc biệt là bàng quang. Viêm bàng quang xuất huyết, tiểu ra máu vi thể và đại thể là những biến chứng phụ thuộc vào liều thường gặp khi điều trị với ENDOXAN và cần ngừng dùng thuốc. Viêm bàng quang lúc đầu là vô trùng, nhưng có thể có sự xâm nhập thứ phát của vi trùng sau đó. Đã có ghi nhận về tình trạng viêm bàng quang xuất huyết dẫn đến tử vong sau đó trong một số ca riêng lẻ. Cũng có báo cáo về phù thành bàng quang, xuất huyết dưới niêm mạc đường niệu, viêm mô kẽ kèm xơ hóa, và có thể làm cứng thành bàng quang. Tổn thương thận (đặc biệt khi có kèm bệnh sử suy thận) là một tác dụng phụ hiếm gặp chỉ sau khi dùng liều cao.

Lưu ý:

Điều trị UROMITEXAN và truyền nhiều nước có thể làm giảm đáng kể tần suất và mức độ trầm trọng của các tác dụng gây độc đường tiểu.

Hệ sinh dục:

Do đặc tính về cơ chế tác dụng của gốc alkyl, cyclophosphamide được cho là gây giảm khả năng sinh tinh trùng + đôi khi bất hồi phục – dẫn đến không có tinh trùng hay giảm tinh trùng kéo dài; rối loạn phóng noãn bất hồi phục (hiếm gặp), dẫn đến vô kinh và nồng độ hormon sinh dục nữ thấp.

Độc tính cho gan:

Trong một số hiếm các trường hợp, tổn thương chức năng gan đã được ghi nhận, thể hiện bằng sự tăng các thông số cận lâm sàng tương ứng (SGOT, SGPT, Phosphatase kiềm, bilirubin).

Bệnh lý thuyên tắc tĩnh mạch ghi nhận ở khoảng 15-50% bệnh nhân dùng liều cao cyclophosphamide kết hợp với busulfan hay xạ trị toàn thân trong khi ghép tủy xương tương đồng. Ngược lại, bệnh lý thuyên tắc tĩnh mạch hiếm khi được ghi nhận trên bệnh nhân bị thiếu máu bất sản dùng liều cao cyclophosphamide đơn thuần. Hội chứng này thường xảy ra vào tuần lễ thứ 1-3 sau khi ghép tủy và được biểu hiện bằng tăng cân đột ngột, gan to, báng bụng và tăng bilirubin trong máu. Bệnh não do gan cũng có thể xảy ra.

Những yếu tố nguy cơ đã biết có thể gây bệnh lý thuyên tắc tĩnh mạch cho người bệnh là các rối loạn đã có về chức năng gan, điều trị bằng những thuốc độc gan đồng thời dùng (hoá) trị liệu liều cao và đặc biệt khi điều trị quy định với nhóm thuốc alkyl như busulfan.

Hệ thống tim mạch và hô hấp (phổi):

Trong một số ít trường hợp, viêm phổi hay viêm phổi mô kẽ dẫn đến xơ phổi mô kẽ mãn tính có thể xảy ra. Đã có báo cáo về bệnh lý cơ tim thứ phát xảy ra do các thuốc kim tế bào và biểu hiện bằng rối loạn nhịp tim, thay đổi trên điện tâm đồ và chức năng tổng máu của thất trái (thí dụ nhồi máu cơ tim) đã được báo cáo, đặc biệt là sau khi dùng liều cao cyclophosphamide (120 – 240 mg/ kg cân nặng cơ thể). Hơn nữa, đã có bằng chứng cho thấy tác dụng lên tim của cyclophosphamide có thể tăng lên trên các bệnh nhân đã được xạ trị tại vùng tim và bệnh nhân được điều trị hỗ trợ bằng anthracyclines hay pentostatin. Trong trường hợp này, cần theo dõi đều đặn các chất điện giải và thận trọng đặc biệt trên các bệnh nhân đã có tiền sử bệnh tim.

Khối u thứ phát

Cũng giống như khi điều trị bằng thuốc độc tế bào khác, điều trị bằng cyclophosphamide có nguy cơ gây khối u thứ phát với các di chứng muộn là các dạng tiền thân (ban đầu) của các khối u này. Nguy cơ phát triển ung thư đường tiết niệu cũng như loạn sản tủy tiền triển một phần thành bạch cầu cấp cũng tăng lên. Nghiên cứu trên động vật thí nghiệm đã chứng minh rằng nguy cơ ung thư bàng quang có thể được giảm rõ rệt bằng cách dùng đủ thuốc giải độc UROMITEXAN.

Các tác dụng phụ khác:

Một tác dụng phụ thường gặp là rụng tóc, thường có thể hồi phục. Một số trường hợp thay đổi sắc tố ở lòng bàn tay, móng tay và bàn chân cũng đã được báo cáo.

Ngoài ra, các tác dụng phụ sau cũng đã được quan sát:

- SIADH (hội chứng tiết hormone kháng lợi niệu không thích ứng, hội chứng Schwartz-Bartter) với hạ natri máu và ứ nước.
- Viêm da và niêm mạc.
- Các phản ứng quá mẫn cảm kèm theo sốt, tiến triển tới choáng ở một số ca riêng lẻ.
- Giảm thị lực tạm thời và các cơn chóng mặt.
- Viêm tụy cấp ở một số ca riêng lẻ.

Lưu ý:

Có một số biến chứng, như huyết khối thuyên tắc, DIC (đông máu nội mạch lan tỏa), hay hội chứng tán huyết do urê (HUS), cũng có thể bệnh lý gây ra, nhưng cũng có thể xảy ra với tần suất tăng lên khi hoá trị liệu có bao gồm ENDOXAN.

Cần chú ý dùng kịp thời các thuốc chống nôn và vệ sinh miệng cẩn thận.

Kiểm tra công thức máu đều đặn cần được chỉ định trong thời gian điều trị: cách khoảng 5 –7 ngày vào lúc bắt đầu điều trị; cách khoảng 2 ngày khi số bạch cầu thấp dưới 3000 /mm³, có thể hàng ngày. Kiểm tra mỗi 2 tuần thường đủ trong trường hợp điều trị lâu dài. Kiểm tra cận lẳng nước tiểu đều đặn để tìm hồng cầu.

Thông báo cho bác sĩ biết các tác dụng không mong muốn gặp phải trong khi sử dụng thuốc.

Tương kỵ:

Benzyl alcohol có chứa trong các dung dịch có thể làm giảm tính ổn định của cyclophosphamide.

Các đặc tính dược lý

Dược lực học:

Cyclophosphamide là 1 chất kim tế bào thuộc nhóm oxazaphosphorine và có liên quan về mặt hóa học với nitrogen mustard. Cyclophosphamide không có hoạt tính *in vitro* và được các men của tiểu thể tế bào gan hoạt hóa để trở thành 4-hydroxycyclophosphamide, chất này cân bằng với chất đồng phân hổ biến của nó – aldophosphamide. Tác dụng kim tế bào của cyclophosphamide có cơ sở là sự tương tác giữa các chất chuyển hóa có tính alkyl hóa của nó với DNA. Sự alkyl hóa này đưa đến kết quả là bẻ gãy và liên kết các dải DNA và các chỗ bắt chéo DNA-protein. Trong chu trình của tế bào, giai đoạn qua pha G2 bị chậm lại. Tác dụng độc tế bào không đặc hiệu cho từng pha trong chu trình tế bào, nhưng đặc hiệu cho cả chu trình tế bào.

Không thể loại trừ khả năng đề kháng chéo đặc biệt với những chất kim tế bào có liên quan về mặt cấu trúc như ifosfamide cũng như các chất alkyl hóa khác.

Dược động học:

Một số nghiên cứu được động học của cyclophosphamide khi dùng theo đường tĩnh mạch trong các bệnh lý u ác tính được thực hiện, với mức liều 600 – 1000 mg/m², nhắc lại mỗi 3 đến 4 tuần. Mức liều cao nhất được chỉ định trước phẫu thuật ghép tủy xương có thể lên tới 240 mg/kg trong thời gian 4 ngày. Kết quả cho thấy không quan sát được sự phụ thuộc liều thể hiện trên lâm sàng ở mức liều đã nghiên cứu. Các thông số đặc tính dược động cơ bản của cyclophosphamide khi dùng theo đường tĩnh mạch được mô tả ở bảng sau:

Bảng 1: Thông số dược động học cơ bản của cyclophosphamide dùng theo đường tĩnh mạch

Mức liều	Số bệnh nhân	Độ thanh thải (L/giờ)	Thể tích phân bố (l/kg)	Nửa đời thải trừ (giờ)	Tỷ lệ gắn protein (%)	Tài liệu tham khảo
6 – 80 mg/kg	26		0,64	6,45	13	Bagley & CS (1973)
60 mg/kg	12	5,6		5,0		Moore và CS (1974)
100 mg	40		0,57	7,0		Mouridsen và CS (1974)
500 – 800mg	7	4,0	0,71	8,0		Juma và CS (1979a)
150 – 400 mg/m ²	16	4,2	0,52	7,6		Powis và CS (1987)
			0,70	8,2	13	Juma và CS (1979b)

Theo Dược động học lâm sàng của Cyclophosphamide. Clin. Pharmacokinetic. 20 (3). 1991

Hấp thu: thuốc hấp thu tốt theo đường uống và đạt nồng độ đỉnh sau khoảng 1 giờ. Một số nghiên cứu tiến hành so sánh diện tích dưới đường cong của thuốc khi dùng theo đường uống và đường tĩnh mạch cho giá trị AUC_{đường uống}: AUC_{đường tĩnh mạch} vào khoảng 0,87 – 0,96. Một tỷ lệ dược chất hấp thu được chuyển hóa lần đầu qua gan, quá trình này làm hoạt hóa cyclophosphamide, giúp thuốc có mặt trong toàn thân, đạt sinh khả dụng gần như 100%.

Phân bố: khoảng 20% cyclophosphamide gắn với protein huyết tương, mức gắn kết này không thay đổi theo liều chỉ định. Các chất chuyển hóa có mức gắn kết protein huyết tương cao hơn, song không quá 67%. Giá trị thể tích phân bố toàn thân tính được trong các nghiên cứu tiến hành trên người vào khoảng từ 0,54 – 1,1 l/kg.

Chuyển hóa: Cyclophosphamide không có hoạt tính cho đến khi được trải qua quá trình chuyển hóa tại gan để hình thành 4-hydroxycyclophosphamide (4-OHCP), chất chuyển hóa này sau đó thoái hóa thành tác nhân alkyl hóa cuối cùng, phosphoramidate mustard.

Thải trừ: Thể tích phân bố toàn phần của cyclophosphamide trên bệnh nhân có chức năng gan, thận bình thường vào khoảng 5,4 L/giờ. Thải trừ không qua thận mà thông qua chuyển hóa ở gan là con đường thải trừ chủ yếu. Đa số thuốc thải trừ qua nước tiểu dưới dạng các chất chuyển hóa không hoạt tính, chủ yếu là carboxyphosphamide, một tỷ lệ nhỏ thuốc thải trừ qua phân và hô hấp.

Nhìn chung, dược động học của thuốc không thay đổi trên bệnh nhân suy gan.

Trên các bệnh nhân suy thận, mặc dù thuốc thải trừ chủ yếu qua nước tiểu, song dưới dạng các chất chuyển hóa không hoạt tính. Đồng thời, các dạng chuyển hóa có hoạt tính giáng hóa tự phát. Do đó, tình trạng chức năng thận có thể xem như không gây ảnh hưởng tới đáp ứng của thuốc.

Bảo quản và lưu ý về tính ổn định:

ENDOXAN nên được bảo quản dưới +25°C. Dung dịch đã pha chế phải được sử dụng trong vòng 24 giờ sau khi pha chế (không được lưu trữ trên +8°C). Không được sử dụng thuốc sau hạn dùng được ghi trên bao bì.

Lưu ý:

Trong lúc vận chuyển hay bảo quản ENDOXAN nguyên chất, ảnh hưởng của nhiệt độ có thể dẫn đến tan chảy hoạt chất cyclophosphamide. Các lọ chứa các chất đã bị tan chảy có thể dễ dàng phân biệt bằng mắt thường với các lọ còn chứa hoạt chất nguyên vẹn: cyclophosphamide bị tan chảy là một dịch nhầy trong hay hơi vàng (thường thấy ở giai đoạn chuyển tiếp hay ở dạng các giọt nhỏ trong lọ bị hư). Không dùng các lọ chứa hoạt chất đã bị tan chảy để tiêm.

Đề thuốc ngoài tầm với của trẻ!

Dạng trình bày:

Lọ 200 mg	hộp 1 và 10 lọ
Lọ 500 mg	hộp 1 lọ
Lọ 1 g	hộp 1 lọ

Không phải tất cả các dạng đóng gói đều được bán trên thị trường.

Hạn sử dụng

03 năm kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng: nhà sản xuất.

Tên và địa chỉ của công ty sản xuất và sở hữu giấy phép sản phẩm ENDOXAN tiêm:

Baxter Oncology GmbH

Kantstrasse 2, 33790 Halle, Đức

Baxter, Endoxan, Uroprotector, Uromitexan là các nhãn hiệu của Baxter International Inc.