

Thời gian điều trị phụ thuộc vào khả năng dung nạp thuốc và sự thành công của điều trị. Nên dùng viên nén bao phim fludarabine phosphate cho đến khi đạt được đáp ứng tốt nhất (thuyên giảm hoàn toàn hoặc một phần, thường là 6 chu kỳ) và sau đó nên ngừng thuốc.

Không khuyến cáo điều chỉnh liều cho chu kỳ điều trị đầu tiên (bắt đầu điều trị bằng fludarabine) (ngoại trừ những bệnh nhân suy giảm chức năng thận).

Bệnh nhân đang điều trị bằng fludarabine nên được theo dõi chặt chẽ về đáp ứng và độc tính.

Nên điều chỉnh cẩn thận liều dùng cho từng bệnh nhân theo độc tính huyết học ghi nhận được.

Nếu khi bắt đầu chu kỳ tiếp theo, số lượng tế bào quá thấp để sử dụng liều khuyến cáo và có bằng chứng về ức chế tủy xương liên quan đến điều trị, nên trì hoãn chu kỳ điều trị theo kế hoạch cho đến khi số lượng bạch cầu hạt trên $1,0 \times 10^9/L$ và số lượng tiểu cầu trên $100 \times 10^9/L$. Chỉ nên hoãn điều trị tối đa 2 tuần. Nếu số lượng bạch cầu hạt và tiểu cầu vẫn chưa phục hồi sau hai tuần trì hoãn, nên giảm liều theo các điều chỉnh liều gợi ý trong bảng dưới đây.

Số lượng bạch cầu hạt và/hoặc tiểu cầu ($10^9/L$)		Liều fludarabine phosphate
0,5 – 1,0	50 – 100	30 mg/m ² /ngày
< 0,5	< 50	20 mg/m ² /ngày

Không nên giảm liều nếu bệnh liên quan đến giảm tiểu cầu.

Nếu bệnh nhân không đáp ứng với điều trị sau hai chu kỳ và không có hoặc ít có độc tính huyết học, có thể cân nhắc điều chỉnh liều cẩn thận theo hướng liều fludarabine phosphate cao hơn trong các chu kỳ điều trị tiếp theo.

Bệnh nhân suy thận

Nên điều chỉnh liều ở người suy giảm chức năng thận. Nếu độ thanh thải creatinin từ 30 – 70 mL/phút, nên giảm liều đến 50% và theo dõi huyết học chặt chẽ để đánh giá độc tính.

Chống chỉ định ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 30 mL/phút.

Bệnh nhân suy gan

Không có sẵn dữ liệu về sử dụng fludarabine ở bệnh nhân suy gan. Ở nhóm bệnh nhân này, nên sử dụng thuốc thận trọng.

Trẻ em

Tính an toàn và hiệu quả chưa được thiết lập ở trẻ em dưới 18 tuổi, do đó không được khuyến cáo sử dụng.

Người cao tuổi

Vì dữ liệu sử dụng thuốc ở người cao tuổi (> 75 tuổi) hạn chế, thận trọng khi dùng thuốc ở những bệnh nhân này.

Đối với bệnh nhân trên 65 tuổi, nên theo dõi độ thanh thải creatinin.

Cách dùng

Viên nén fludarabine phosphate nên được kê đơn bởi bác sĩ chuyên khoa có kinh nghiệm sử dụng liệu pháp chống ung thư.

Có thể uống cùng thức ăn hoặc khi đói. Phải uống nguyên viên, không nhai hay bẻ viên.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn với hoạt chất hay với bất kỳ tá dược nào của thuốc.
- Suy thận với độ thanh thải creatinin < 30 mL/phút.
- Thiếu máu tan máu mất bù.
- Phụ nữ cho con bú.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Ức chế tủy xương

Ức chế tủy xương nặng, đặc biệt là thiếu máu, giảm tiểu cầu và giảm bạch cầu, đã được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị bằng fludarabine. Trong một nghiên cứu tiêm tĩnh mạch phase I ở bệnh nhân trưởng thành có khối u đặc, thời gian trung bình để số lượng thấp nhất là 13 ngày (khoảng 3 – 25 ngày) đối với bạch cầu hạt và 16 ngày (khoảng 2 – 32 ngày) đối với tiểu cầu. Hầu hết bệnh nhân bị suy giảm huyết học lúc ban đầu do bệnh hoặc do điều trị ức chế tủy xương trước đó.

Có thể thấy ức chế tủy xương tích lũy. Trong khi ức chế tủy xương do hóa trị thường có thể hồi phục, cần theo dõi huyết học cẩn thận khi sử dụng fludarabine phosphate.

Fludarabine phosphate là một chất chống ung thư mạnh với các tác dụng phụ độc hại đáng kể. Bệnh nhân đang điều trị nên được theo dõi chặt chẽ để tìm các dấu hiệu nhiễm độc huyết học và không phải huyết học. Khuyến cáo đánh giá định kỳ công thức máu ngoại vi để phát hiện sự xuất hiện của thiếu máu, giảm bạch cầu và giảm tiểu cầu.

Một số trường hợp giảm hoặc bất sản cả ba dòng tế bào máu dẫn đến giảm tiểu cầu, đôi khi tử vong, đã được báo cáo ở người lớn. Thời gian thiếu tế bào máu có ý nghĩa lâm sàng trong các trường hợp được báo cáo dao động từ khoảng 2 tháng đến 1 năm, xảy ra ở cả những bệnh nhân đã từng hoặc chưa điều trị trước đó.

Cũng như với các chất gây độc tế bào khác, nên thận trọng với fludarabine phosphate, xem xét lấy mẫu tế bào gốc tạo máu khi cần.

Rối loạn tự miễn dịch

Không phân biệt có hay không có tiền sử mắc bệnh tự miễn và kết quả của thử nghiệm Coombs, những hiện tượng tự miễn đe dọa tính mạng, đôi khi gây tử vong đã được ghi nhận trong và sau khi sử dụng fludarabine. Phần lớn bệnh nhân bị thiếu máu tan máu tái phát lại biến cố này sau khi điều trị lại bằng fludarabine.

Bệnh nhân điều trị bằng fludarabine đường uống cần được theo dõi chặt chẽ về các dấu hiệu tan máu.

Khuyến cáo ngừng thuốc trong trường hợp tan máu. Truyền máu (được chiếu xạ) và các chế phẩm của corticoid thượng thận là những phương pháp điều trị thiếu máu tan máu tự miễn phổ biến nhất.

Độc tính thần kinh

Ảnh hưởng của việc sử dụng fludarabine kéo dài trên hệ thần kinh trung ương vẫn chưa được biết rõ. Tuy nhiên, bệnh nhân dung nạp với liều tiêm tĩnh mạch khuyến cáo, trong một số nghiên cứu cho thời gian điều trị tương đối dài (lên đến 26 đợt điều trị).

Bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ để tìm các dấu hiệu ảnh hưởng đến thần kinh.

Khi sử dụng ở liều cao trong các nghiên cứu về liều lượng ở bệnh nhân bị bệnh bạch cầu cấp tính, fludarabine tiêm tĩnh mạch có liên quan đến các tác dụng thần kinh nghiêm trọng, bao gồm mù, hôn mê và tử vong. Các triệu chứng xuất hiện từ 21 đến 60 ngày kể từ liều cuối cùng. Độc tính hệ thần kinh trung ương nghiêm trọng này xảy ra ở 36% bệnh nhân điều trị bằng đường tĩnh mạch với liều cao hơn khoảng 4 lần (96 mg/m²/ngày trong 5 – 7 ngày) so với liều khuyến cáo. Ở những bệnh nhân điều trị với liều trong khoảng liều khuyến cáo cho CLL, ngộ độc hệ thần kinh trung ương nghiêm trọng hiếm khi xảy ra (hôn mê, co giật và kích động) hoặc ít gặp (lú lẫn).

Kinh nghiệm sau khi thuốc lưu hành, độc tính thần kinh xảy ra sớm hơn hoặc muộn hơn so với các thử nghiệm lâm sàng.

Sử dụng fludarabine có thể liên quan đến bệnh não chất trắng (LE), bệnh não chất trắng nhiễm độc cấp tính (ATL), hội chứng chất trắng não sừng sau có hồi phục (RPLS). Có thể xảy ra:

– Với liều khuyến cáo:

- Khi dùng fludarabine sau hoặc phối hợp với các thuốc được biết có liên quan đến LE, ATL, RPLS.

- Hoặc khi sử dụng fludarabine ở các bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ như chiếu xạ sọ não hoặc toàn bộ cơ thể, cấy ghép tế bào tạo máu, bệnh mảnh ghép chống ký chủ, suy thận hoặc bệnh não gan.

– Với liều cao hơn liều khuyến cáo.

Các triệu chứng LE, ATL hoặc RPLS có thể bao gồm đau đầu, buồn nôn và nôn, co giật, rối loạn thị giác như mất thị lực, thay đổi cảm giác và suy giảm thần kinh khu trú. Các tác dụng khác có thể bao gồm viêm dây thần kinh thị giác và viêm gai thị, lú lẫn, buồn ngủ, kích động, liệt hai chi dưới/liệt tứ chi, co cứng cơ và tiểu tiện không tự chủ.

LE/ATL/RPLS có thể không thể hồi phục, đe dọa tính mạng hoặc tử vong.

Bất kỳ khi nào nghi ngờ LE, ATL hoặc RPLS, nên ngừng điều trị bằng fludarabine. Nên theo dõi bệnh nhân và chụp ảnh não, tốt nhất là sử dụng MRI. Nếu chẩn đoán được xác nhận, ngừng điều trị fludarabine vĩnh viễn.

Hội chứng ly giải khối u

Hội chứng ly giải khối u đã được báo cáo ở bệnh nhân CLL có khối u kích thước lớn. Do fludarabine có thể tạo ra đáp ứng sớm ngay trong tuần điều trị đầu tiên, cần thận trọng khi sử dụng thuốc trên những bệnh nhân có nguy cơ gặp biến chứng này, và những bệnh nhân này trong đợt điều trị đầu tiên nên được nhập viện.

Bệnh mảnh ghép chống ký chủ do truyền máu

Bệnh mảnh ghép chống ký chủ do truyền máu (phản ứng gây ra bởi các tế bào lympho có khả năng miễn dịch được truyền vào vật chủ) đã được ghi nhận sau khi truyền máu không được chiếu xạ trên các bệnh nhân sử dụng fludarabine. Kết quả tử vong do hậu quả của bệnh này đã được ghi nhận với tần suất cao. Do đó, để giảm thiểu tối đa nguy cơ bệnh mảnh ghép chống ký chủ do truyền máu, bệnh nhân cần phải truyền máu, đang điều trị hoặc đã được điều trị bằng fludarabine chỉ nên nhận máu đã được chiếu xạ.

Ung thư da

Làm trầm trọng thêm hoặc bùng phát những tổn thương ung thư da trước đó cũng như khởi phát ung thư da mới đã được ghi nhận trên một số bệnh nhân trong thời gian điều trị hoặc sau khi điều trị bằng fludarabine.

Suy giảm thể trạng

Ở những bệnh nhân có tình trạng sức khỏe suy giảm, nên dùng fludarabine thận trọng và sau khi cân nhắc lợi ích/rủi ro cẩn thận. Đặc biệt áp dụng cho những bệnh nhân bị suy giảm nghiêm trọng chức năng tủy xương (giảm tiểu cầu, thiếu máu và/hoặc giảm bạch cầu hạt), suy giảm miễn dịch hoặc có tiền sử nhiễm trùng cơ hội.

Suy thận

Độ thanh thải toàn phần của chất chuyển hóa chính trong huyết tương 2-F-ara-A có mối tương quan với độ thanh thải creatinin, chứng tỏ vai trò quan trọng của con đường bài tiết qua thận đối với quá trình thải trừ chất này. Các bệnh nhân suy giảm chức năng thận tăng nồng độ toàn thân (AUC của 2-F-ara-A). Dữ liệu lâm sàng liên quan đến sử dụng thuốc trên bệnh nhân suy giảm chức năng thận (độ thanh thải creatinin < 70 mL/phút) tương đối hạn chế.

Phải thận trọng khi sử dụng fludarabine trên bệnh nhân suy thận. Trên bệnh nhân suy giảm chức năng thận trung bình (độ thanh thải creatinin 30 – 70 mL/phút), cần giảm liều lên đến 50% và giám sát bệnh nhân chặt chẽ. Chống chỉ định fludarabine ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinin dưới 30 mL/phút.

Người cao tuổi

Do dữ liệu sử dụng thuốc ở người cao tuổi (> 75 tuổi) còn hạn chế, nên thận trọng khi sử dụng ở những đối tượng này.

Với bệnh nhân ≥ 65 tuổi, cần theo dõi độ thanh thải creatinin trước khi bắt đầu điều trị.

Phụ nữ mang thai

Không nên sử dụng fludarabine trong thời kỳ mang thai trừ khi thực sự cần thiết (như tình huống đe dọa tính mạng, không có lựa chọn thay thế an toàn hơn mà không làm ảnh hưởng đến lợi ích điều trị, bắt buộc phải dùng thuốc). Thuốc có nguy cơ gây hại cho thai nhi. Bác sĩ chỉ nên cân nhắc sử dụng fludarabine nếu lợi ích vượt trội so với nguy cơ tiềm tàng đối với thai nhi.

Phụ nữ cần tránh mang thai trong khi điều trị bằng fludarabine.

Phụ nữ có khả năng mang thai cần được thông báo về các nguy cơ tiềm tàng đối với thai nhi.

Tránh thai

Phụ nữ có khả năng mang thai hoặc nam giới có khả năng sinh sản phải sử dụng các biện pháp tránh thai hiệu quả trong thời gian điều trị và ít nhất 6 tháng sau khi ngừng điều trị.

Sử dụng vaccin

Cần tránh sử dụng vaccin sống trong quá trình điều trị và sau khi điều trị bằng fludarabine.

Lựa chọn tái điều trị sau khi điều trị khởi đầu bằng fludarabine

Trên các bệnh nhân không đáp ứng với fludarabine, cần tránh chuyển từ phác đồ fludarabine ban đầu sang phác đồ clorambucil do phần lớn các bệnh nhân đã kháng với fludarabine cũng kháng với clorambucil.

Thay đổi qua fludarabine đường tiêm

Tỷ lệ buồn nôn/nôn cao hơn khi uống so với tiêm, nếu biểu hiện này dai dẳng trên lâm sàng, nên chuyển sang điều trị với dạng tiêm.

Tá dược

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

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

Khả năng sinh sản

Những phụ nữ có khả năng sinh sản phải được xem xét về nguy cơ có thể xảy ra đối với thai nhi.

Cả nam và nữ có khả năng sinh sản phải thực hiện các biện pháp tránh thai hiệu quả trong quá trình điều trị và ít nhất là 6 tháng sau khi ngừng điều trị.

Thời kỳ mang thai

Dữ liệu tiền lâm sàng trên chuột cống cho thấy có sự khuếch tán fludarabine và/hoặc các chất chuyển hóa của thuốc qua nhau thai. Các kết quả từ những nghiên cứu độc tính với phôi trên chuột cống và thỏ cho thấy sử dụng thuốc theo đường tĩnh mạch có nguy cơ gây chết phôi và dị tật bào thai ở liều điều trị.

Có rất ít dữ liệu về việc sử dụng fludarabine trên phụ nữ mang thai trong ba tháng đầu của thai kỳ. Không nên sử dụng fludarabine trong thời kỳ mang thai trừ khi thực sự cần thiết (như tình huống đe dọa tính mạng, không có lựa chọn thay thế an toàn hơn mà không làm ảnh hưởng đến lợi ích điều trị, bắt buộc phải dùng thuốc). Thuốc có nguy cơ gây hại cho thai nhi. Bác sĩ chỉ nên cân nhắc sử dụng fludarabine nếu lợi ích vượt trội so với nguy cơ tiềm tàng đối với thai nhi.

Phụ nữ cho con bú

Chưa xác định được liệu thuốc này hoặc các chất chuyển hóa của nó có được bài tiết vào sữa mẹ hay không.

Tuy nhiên, bằng chứng từ các nghiên cứu tiền lâm sàng cho thấy fludarabine phosphate và/hoặc các chất chuyển hóa của thuốc này được chuyển từ máu vào sữa.

Do nguy cơ gặp tác dụng không mong muốn nghiêm trọng của fludarabine trên trẻ đang bú mẹ, chống chỉ định fludarabine ở phụ nữ đang cho con bú.

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

Fludarabine có thể làm giảm khả năng lái xe và vận hành máy móc do thuốc có thể gây các tác dụng không mong muốn như mệt mỏi, suy nhược, rối loạn thị giác, lú lẫn, ảo giác, động kinh.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Nghiên cứu lâm sàng sử dụng fludarabine phosphate dạng tiêm phối hợp với pentostatin (desoxycoformycin) để điều trị bệnh bạch cầu dòng lympho bào mạn tính (CCL) đề kháng, đã gặp tỷ lệ cao không chấp nhận được về độc tính với phổi gây tử vong. Vì vậy, không khuyến cáo phối hợp fludarabine phosphate với pentostatin.

Dipyridamole và các thuốc ức chế hấp thu adenosin khác có thể làm giảm hiệu quả điều trị của fludarabine phosphate.

Nghiên cứu lâm sàng và thử nghiệm *in vitro* cho thấy khi phối hợp fludarabine với cytarabine làm tăng nồng độ đỉnh và nồng độ nội bào của Ara – CTP (dạng chuyển hóa có hoạt tính của cytarabine) trong tế bào bệnh bạch cầu. Nồng độ Ara – C huyết tương và tốc độ đào thải của Ara – CTP không bị ảnh hưởng.

Trong một điều tra lâm sàng, các thông số dược động học sau khi uống không bị ảnh hưởng đáng kể bởi thức ăn đồng thời.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Tóm tắt hồ sơ an toàn

Dựa trên kinh nghiệm sử dụng fludarabine phosphate, các tác dụng phụ thường gặp nhất là ức chế tủy xương (giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu và thiếu máu), nhiễm trùng bao gồm viêm phổi, ho, sốt, mệt mỏi, suy nhược, buồn nôn, nôn và tiêu chảy. Các biến cố thường được báo cáo khác gồm ớn lạnh, phù nề, khó chịu, bệnh thần kinh ngoại biên, rối loạn thị giác, chán ăn, viêm niêm mạc, viêm miệng và phát ban da. Các bệnh nhiễm trùng cơ hội nghiêm trọng đã xảy ra ở những bệnh nhân được điều trị bằng fludarabine phosphate. Các trường hợp tử vong do hậu quả của những tác dụng phụ nghiêm trọng đã được báo cáo.

Rất thường gặp ($ADR \geq 1/10$)

Nhiễm trùng và ký sinh trùng: Nhiễm trùng/nhiễm trùng cơ hội (như tái kích hoạt virus tiềm ẩn, ví dụ bệnh não chất trắng đa ổ tiến triển, virus Herpes zoster, virus Epstein Barr), viêm phổi.

Máu và hệ thống lympho: Giảm bạch cầu, thiếu máu, giảm tiểu cầu.

Hô hấp, lồng ngực và trung thất: Ho.

Tiêu hóa: Tiêu chảy, buồn nôn, nôn.

Toàn thân và tại chỗ: Sốt, mệt mỏi, suy nhược.

Thường gặp ($1/100 \leq ADR < 1/10$)

Các khối u lành tính, ác tính và không xác định (bao gồm cả u nang và polyp): Hội chứng rối loạn sinh tủy và bệnh bạch cầu dòng tủy cấp (chủ yếu liên quan đến điều trị trước, đồng thời hoặc sau đó với các chất alkyl hóa, chất ức chế topoisomerase hoặc chiếu xạ).

Máu và hệ thống lympho: Suy tủy xương.

Chuyển hóa và dinh dưỡng: Chán ăn.

Thần kinh: Bệnh thần kinh ngoại biên.

Mắt: Rối loạn thị giác.

Tiêu hóa: Viêm miệng.

Da và mô dưới da: Phát ban.

Toàn thân và tại chỗ: Phù, viêm niêm mạc, ớn lạnh, khó chịu.

Ít gặp ($1/1000 \leq ADR < 1/100$)

Hệ miễn dịch: Rối loạn tự miễn dịch (bao gồm thiếu máu tan máu tự miễn, hội chứng Evan, ban xuất huyết giảm tiểu cầu, bệnh máu khó đông mắc phải, bệnh da có bọt nước tự miễn – pemphigus).
Chuyển hóa và dinh dưỡng: Hội chứng ly giải khối u (bao gồm suy thận, nhiễm toan chuyển hóa, tăng kali máu, hạ calci máu, tăng acid uric máu, tiểu máu, sỏi urat niệu, tăng phosphat máu).

Thần kinh: Lú lẫn.

Hô hấp, lồng ngực và trung thất: Nhiễm độc phổi (bao gồm xơ phổi, viêm phổi, khó thở).

Tiêu hóa: Xuất huyết đường tiêu hóa, enzym tụy bất thường.

Gan mật: Enzym gan bất thường.

Hiếm gặp ($1/10000 \leq ADR < 1/1000$)

Nhiễm trùng và ký sinh trùng: Rối loạn tăng sinh lympho (liên quan đến EBV).

Thần kinh: Hôn mê, co giật, kích động.

Mắt: Mù, viêm dây thần kinh thị giác, bệnh thần kinh thị giác.

Tim: Suy tim, rối loạn nhịp tim.

Da và mô dưới da: Ung thư da, hoại tử thượng bì nhiễm độc (loại Lyell), hội chứng Stevens-Johnson.

Chưa rõ tần suất

Thần kinh: Xuất huyết não, bệnh chất trắng não, bệnh chất trắng não nhiễm độc cấp tính, hội chứng chất trắng não sừng sau có hồi phục (RPLS).

Hô hấp, lồng ngực và trung thất: Xuất huyết phổi.

Thận và tiết niệu: Viêm bàng quang xuất huyết.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Liều cao của fludarabine đường tiêm có liên quan đến bệnh chất trắng não, bệnh chất trắng não nhiễm độc cấp tính hoặc hội chứng chất trắng não sừng sau có hồi phục (RPLS). Các triệu chứng có thể bao gồm đau đầu, buồn nôn và nôn, động kinh, rối loạn thị giác như mất thị lực, rối loạn cảm giác, và suy giảm thần kinh khu trú. Các tác dụng khác có thể bao gồm viêm dây thần kinh thị giác và viêm gai thị, lú lẫn, buồn ngủ, kích động, liệt hai chi dưới/liệt tứ chi, co cứng cơ, tiểu tiện không tự chủ, nhiễm độc hệ thần kinh trung ương không hồi phục được đặc trưng bởi mù xuất hiện muộn, hôn mê và tử vong. Liều cao cũng liên quan đến giảm tiểu cầu và giảm bạch cầu nặng do ức chế tủy xương.

Chưa có thuốc giải độc đặc hiệu đối với quá liều fludarabine phosphate. Điều trị bao gồm ngừng thuốc và điều trị hỗ trợ.

DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc chống ung thư, chất tương tự purine.

Mã ATC: L01BB05.

Cơ chế hoạt động

Fludarabine phosphate là một chất đồng đẳng nucleotide của thuốc kháng virus vidarabine 9-β-D-arabinofuranosyladenine (ara-A) được fluor hóa hòa tan trong nước, có khả năng kháng lại quá trình khử amin bởi enzym adenosine deaminase.

Fludarabine phosphate nhanh chóng bị khử phospho thành 2F-ara-A, sau đó được hấp thu vào các tế bào và phospho hóa nội bào bởi deoxycytidine kinase tạo thành triphosphate có hoạt tính, 2F-ara-ATP. Chất chuyển hóa này có khả năng ức chế ribonucleotide reductase, DNA polymerase α/δ và ε. Do đó, DNA primase và DNA ligase ức chế tổng hợp DNA. Bên cạnh đó, một phần RNA polymerase II bị ức chế và giảm tổng hợp protein cũng xảy ra.

Trong khi cơ chế tác động của 2F-ara-ATP vẫn chưa rõ ràng, người ta cho rằng tất cả những tác động lên quá trình tổng hợp DNA, RNA và protein đều góp phần ức chế sự tăng trưởng của tế bào, trong đó ức chế tổng hợp DNA là nhân tố chính. Thêm vào đó, các nghiên cứu *in vitro* đã chứng

minh rằng sự tiếp xúc của các tế bào lympho CLL với 2F-ara-A gây ra sự phân đoạn DNA mạnh mẽ và quá trình tự tiêu diệt của tế bào.

DƯỢC ĐỘNG HỌC

Dược động học của fludarabine (2F-ara-A) trong huyết tương và nước tiểu:

Dược động học của fludarabine (2F-ara-A) được nghiên cứu sau khi tiêm tĩnh mạch nhanh và tiêm truyền ngắn hạn cũng như sau khi truyền liên tục, và sau khi uống fludarabine phosphate (2F-ara-AMP).

Không phát hiện thấy sự tương quan rõ ràng giữa dược động học của 2F-ara-A và hiệu quả điều trị trên bệnh nhân ung thư.

Tuy nhiên, sự xảy ra biến cố giảm bạch cầu trung tính và thay đổi hematocrit cho thấy độc tính tế bào của fludarabine phosphate làm giảm sự tạo máu phụ thuộc liều dùng.

Phân bố và chuyển hóa

2F-ara-AMP là một tiền chất tan trong nước của fludarabine (2F-ara-A). Trong cơ thể người, chất này được khử phospho một cách nhanh chóng và có thể định lượng được thành nucleoside fludarabine (2F-ara-A).

Một chất chuyển hóa khác, 2F-ara-hypoxanthine, là chất chuyển hóa chính ở chó, được quan sát thấy ở người chỉ với một mức độ nhỏ.

Sau khi truyền một liều 25 mg/m² 2F-ara-AMP ở bệnh nhân CLL trong 30 phút, 2F-ara-A đạt được nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương là 3,5 – 3,7 μM vào cuối thời gian truyền. Nồng độ 2F-ara-A tương ứng sau liều thứ năm cho thấy sự tích lũy vừa với nồng độ tối đa trung bình là 4,4 – 4,8 μM khi kết thúc truyền. Trong phác đồ điều trị 5 ngày, nồng độ đáy của 2F-ara-A trong huyết tương tăng lên khoảng 2 lần. Có thể loại trừ sự tích lũy 2F-ara-A trong vài chu kỳ.

Sau khi đạt nồng độ tối đa, nồng độ thuốc giảm dần theo ba pha phân bố với thời gian bán thải ban đầu khoảng 5 phút, thời gian bán thải trung gian là 1 – 2 giờ và thời gian bán thải cuối cùng khoảng 20 giờ.

Một so sánh giữa các nghiên cứu về dược động học của 2F-ara-A cho thấy tổng độ thanh thải huyết tương (CL) trung bình là 79 ± 40 mL/phút/m² (2,2 ± 1,2 mL/phút/kg) và thể tích phân bố trung bình (Vss) là 83 ± 55 L/m² (2,4 ± 1,6 L/kg). Các dữ liệu cho thấy có sự khác biệt lớn giữa các cá thể. Sau khi dùng fludarabine phosphate đường tĩnh mạch và đường uống, nồng độ huyết tương của 2F-ara-A và diện tích dưới đường cong nồng độ huyết tương theo thời gian tăng tuyến tính với liều dùng, trong khi thời gian bán thải, độ thanh thải huyết tương và thể tích phân bố duy trì không đổi, không phụ thuộc liều dùng, điều này cho thấy sự tuyến tính của liều.

Sau khi uống fludarabine phosphate nồng độ 2F-ara-A tối đa trong huyết tương đạt xấp xỉ 20 – 30% nồng độ thuốc dùng đường tĩnh mạch vào cuối thời gian truyền và xảy ra sau khi uống 1 – 2 giờ. Sinh khả dụng toàn thân trung bình của 2F-ara-A là 50 – 65% sau khi dùng liều đơn và liều nhắc lại, thông số này tương tự nhau sau khi uống dung dịch hoặc viên nén giải phóng tức thì. Sau khi uống 2F-ara-AMP cùng với thức ăn, có sự tăng nhẹ (< 10%) sinh khả dụng toàn thân (AUC), giảm nhẹ nồng độ đỉnh huyết tương (C_{max}) của 2F-ara-A và trì hoãn thời gian đạt C_{max}, thời gian bán thải cuối cùng không bị ảnh hưởng.

Thải trừ

Phần lớn 2F-ara-A được thải trừ thông qua bài tiết qua thận. 40 – 60% liều dùng đường tĩnh mạch được bài tiết qua nước tiểu. Các nghiên cứu trên động vật thực nghiệm sử dụng ³H-2F-ara-AMP cho thấy các chất được đánh dấu phóng xạ được thu hồi hoàn toàn trong nước tiểu.

Đặc điểm của bệnh nhân

Bệnh nhân suy giảm chức năng thận có độ thanh thải toàn phần giảm, cần giảm liều trên đối tượng này. Nghiên cứu *in vitro* trên protein huyết tương người cho thấy xu hướng 2F-ara-A liên kết thấp với protein huyết tương.

Được động nội bào của fludarabine phosphate

2F-ara-A được vận chuyển tích cực vào các tế bào lympho, sau đó nó được phospho hóa lại thành monophosphate và sau đó thành di- và triphosphate. Triphosphate 2F-ara-ATP là chất chuyển hóa nội bào chính và là chất chuyển hóa duy nhất được biết có hoạt tính gây độc tế bào. Nồng độ 2F-ara-ATP tối đa trong tế bào lympho của bệnh nhân CLL được ghi nhận ở thời gian trung bình 4 giờ và có sự thay đổi đáng kể với nồng độ đỉnh trung bình khoảng 20 μ M. Nồng độ 2F-ara-ATP trong tế bào bạch cầu luôn cao hơn nồng độ tối đa trong huyết tương đáng kể cho thấy sự tích lũy thuốc tại vị trí đích. Ủ bệnh tế bào lympho *in vitro* cho thấy mối quan hệ tuyến tính giữa nồng độ 2F-ara-A ngoại bào (sản phẩm của nồng độ 2F-ara-A và thời gian ủ bệnh) và sự giàu có của 2F-ara-ATP nội bào. Sự thải trừ 2F-ara-ATP khỏi tế bào đích cho thấy giá trị thời gian bán thải trung bình là 15 – 23 giờ.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 4 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 bảo 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.