

## THUỐC ĐỘC

Rx

### GLIOTEM 100/250

(Viên nang Temozolomid 100/250 mg)

- *Thuốc này chỉ được bán theo đơn thuốc*
- *Temozolomid chỉ nên được kê đơn bởi bác sĩ chuyên khoa ung thư.*
- *Để thuốc xa tầm tay của trẻ em.*
- *Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.*
- *Thông báo cho bác sĩ hoặc dược sĩ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.*

#### 1. THÀNH PHẦN

##### GLIOTEM 100

Mỗi viên nang cứng chứa:

Thành phần hoạt chất: Temozolomid ..... 100 mg

Thành phần tá dược: Lactose monohydrat, stearic acid 50, tinh bột natri glycolat, acid tartaric.

Màu vỏ nang đã được phê duyệt sử dụng.

##### GLIOTEM 250

Mỗi viên nang cứng chứa:

Thành phần hoạt chất: Temozolomid ..... 250 mg

Thành phần tá dược: Lactose monohydrat, stearic acid 50, tinh bột natri glycolat, acid tartaric.

Màu vỏ nang đã được phê duyệt sử dụng.

#### 2. DẠNG BẢO CHẾ: Viên nang cứng.

##### Mô tả đặc điểm thuốc:

**Gliotem 100:** Viên nang cứng cỡ số 3, thân và nắp nang màu trắng đục. Nắp nang được in '892', thân nang được in '100 mg' với 2 sọc bằng mực màu hồng. Bên trong chứa bột màu trắng đến màu nâu vàng nhạt/ hồng nhạt.

**Gliotem 250:** Viên nang cứng cỡ số 0, thân và nắp nang màu trắng đục. Nắp nang được in '893', thân nang được in '250 mg' với 2 sọc bằng mực màu đen. Bên trong chứa bột màu trắng đến màu nâu vàng nhạt/ hồng nhạt.

#### 3. CHỈ ĐỊNH

Temozolomid được chỉ định trong điều trị:

-Bệnh nhân người lớn bị u nguyên bào thần kinh đệm đa dạng mới được chẩn đoán kết hợp với xạ trị (RT) và sau đó là điều trị đơn trị.

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

#### 4. CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Temozolomid chỉ được kê đơn bởi các bác sĩ có kinh nghiệm trong điều trị ung thư các khối u não.

Có thể dùng liệu pháp chống nôn.

##### ***Bệnh nhân người lớn mới chẩn đoán u nguyên bào thần kinh đệm đa dạng***

Temozolomid được dùng phối hợp với xạ trị khu trú (giai đoạn điều trị kết hợp) tiếp theo là 6 chu kỳ dùng temozolomid đơn trị liệu (giai đoạn đơn trị liệu).

##### Giai đoạn điều trị kết hợp

Temozolomid được dùng đường uống ở liều 75mg/m<sup>2</sup> mỗi ngày trong 42 ngày đồng thời với xạ trị khu trú (60 Gy dùng trong 30 đợt xạ trị). Không khuyến cáo giảm liều, nhưng trì hoãn hoặc ngưng dùng temozolomid được quyết định hàng tuần dựa vào các tiêu chuẩn độc tính trên huyết học và không phải huyết học. Việc sử dụng temozolomid có thể tiếp tục suốt 42 ngày trong giai đoạn điều trị kết hợp (lên đến 49 ngày) nếu gặp tất cả các điều kiện sau:

- Số lượng bạch cầu trung tính tuyệt đối (ANC)  $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- Số lượng tiểu cầu  $\geq 100 \times 10^9/l$
- Các chỉ tiêu độc tính thông thường (Common Toxicity Criteria - CTC) độc tính không phải huyết học  $\leq$  Cấp 1 (ngoại trừ rụng tóc, buồn nôn và nôn).

Công thức máu toàn phần nên thu thập mỗi tuần trong suốt quá trình điều trị. Việc dùng temozolomid nên gián đoạn tạm thời hoặc ngưng hẳn trong suốt giai đoạn điều trị kết hợp dựa vào các chỉ tiêu độc tính trên huyết học hoặc không phải huyết học như trình bày ở **bảng 1**.

**Bảng 1: Tạm ngưng hoặc ngưng temozolomid trong liệu pháp xạ trị đồng thời với temozolomid**

Độc tính	Tạm ngưng temozolomid <sup>a</sup>	Ngưng temozolomid
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	$\geq 10$ và $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
Độc tính không phải huyết học theo CTC (ngoại trừ	CTC cấp 2	CTC cấp 3 hoặc 4

Độc tính	Tạm ngưng temozolomid <sup>a</sup>	Ngưng temozolomid
rụng tóc, buồn nôn, nôn)		

<sup>a</sup>Việc điều trị với temozolomid đồng thời có thể tiếp tục khi gặp tất cả các điều kiện sau: số lượng bạch cầu trung tính tuyệt đối  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ; số lượng tiểu cầu  $\geq 100 \times 10^9/l$ ; độc tính không phải huyết học theo CTC  $\leq$  Cấp 1 (ngoại trừ rụng tóc, buồn nôn, nôn).

#### Giai đoạn đơn trị liệu

Sau 4 tuần hoàn thành xong giai đoạn điều trị kết hợp temozolomid + xạ trị (RT), temozolomid được dùng đến 6 chu kỳ của đơn trị liệu.

Liều dùng của chu kỳ 1 (đơn liệu pháp) là  $150 \text{ mg/m}^2$  ngày 1 lần trong 5 ngày sau đó là 23 ngày không điều trị.

Lúc bắt đầu chu kỳ 2, liều tăng bậc thang đến  $200 \text{ mg/m}^2$  nếu độc tính không phải huyết học theo CTC của chu kỳ 1 có cấp độ  $\leq 2$  (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 ở các chu kỳ sau. Một khi tăng liều bậc thang, liều vẫn là  $200 \text{ mg/m}^2$  mỗi ngày trong 5 ngày đầu tiên của mỗi chu kỳ theo sau, ngoại trừ xảy ra độc tính. Giảm liều và ngưng dùng thuốc trong giai đoạn đơn trị liệu nên áp dụng theo **Bảng 2 và 3**.

Trong quá trình điều trị, công thức máu toàn phần nên được thu thập vào ngày thứ 22 (21 ngày sau khi dùng liều temozolomid đầu tiên). Nên giảm liều hoặc ngưng dùng thuốc theo **Bảng 3**

**Bảng 2: Mức độ liều temozolomid trong đơn trị liệu**

Mức độ liều	Liều temozolomid ( $\text{mg/m}^2/\text{ngày}$ )	Lưu ý
-1	100	Giảm do độc tính trước đó
0	150	Liều dùng suốt chu kỳ 1
1	200	Liều dùng suốt chu kỳ 2 – 6 khi không có độc tính

**Bảng 3. Giảm liều hoặc dừng temozolomid trong quá trình đơn trị liệu**

Độc tính	Giảm temozolomid xuống 1 bậc liều <sup>a</sup>	Ngưng temozolomid
Số lượng bạch cầu trung tính tuyệt đối	$< 1,0 \times 10^9/l$	Xem chú thích b

Độc tính	Giảm temozolomid xuống 1 bậc liều <sup>a</sup>	Ngừng temozolomid
Số lượng Tiểu cầu	< 50 x 10 <sup>9</sup> /l	Xem chú thích b
Độc tính không phải huyết học theo CTC (ngoại trừ rụng tóc, buồn nôn, nôn)	CTC Cấp 3	CTC Cấp 4 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Những mức liều temozolomid được liệt kê ở **Bảng 2**.

<sup>b</sup> Phải dừng temozolomid nếu:

- Mức liều -1 (100 mg/m<sup>2</sup>) vẫn còn gây ra độc tính không chấp nhận được.
- Độc tính không phải huyết học tương tự cấp 3 (ngoại trừ rụng tóc, buồn nôn, nôn) tái diễn sau khi giảm liều.

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

Chu kỳ điều trị gồm 28 ngày. Trên những bệnh nhân chưa được hóa trị trước đó, temozolomid được dùng đường uống ở liều 200 mg/m<sup>2</sup> ngày 1 lần trong 5 ngày đầu tiên sau đó là 23 ngày gián đoạn điều trị (tổng cộng 28 ngày). Trên những bệnh nhân đã được hóa trị trước đó, liều khởi đầu là 150 mg/m<sup>2</sup> ngày 1 lần, được tăng lên đến 200 mg/m<sup>2</sup> ngày 1 lần ở chu kỳ thứ hai, trong 5 ngày nếu không có độc tính trên huyết học.

### ***Dân số đặc biệt***

#### ***Dân số trẻ em***

Trên những bệnh nhân từ 3 tuổi trở lên, temozolomid chỉ được sử dụng trong u thần kinh đệm ác tính tái phát hoặc tiến triển. Không có kinh nghiệm lâm sàng của việc sử dụng temozolomid cho trẻ em dưới 3 tuổi. Kinh nghiệm trên trẻ em lớn hơn là rất giới hạn.

#### ***Bệnh nhân bị suy gan hay suy thận***

Dược động học của temozolomid đã được báo cáo là tương đương ở những bệnh nhân có chức năng gan bình thường và ở những người bị suy gan nhẹ hoặc trung bình. Không có dữ liệu đã được báo cáo về việc dùng temozolomid trên những bệnh nhân bị suy gan nặng (Child's cấp C) hoặc bị suy thận. Dựa trên các đặc tính dược động học của temozolomid, không chắc rằng việc giảm liều được yêu cầu cho những bệnh nhân bị suy gan nặng hay bất kỳ cấp độ nào của suy thận. Tuy nhiên, nên thận trọng khi temozolomid được dùng cho những bệnh nhân này.

#### ***Bệnh nhân cao tuổi***

Dựa trên một phân tích dược động học dân số trên những bệnh nhân 19-78 tuổi, độ thanh thải của temozolomid không bị ảnh hưởng bởi tuổi. Tuy nhiên, những bệnh nhân cao tuổi (> 70 tuổi) dường như tăng nguy cơ về giảm bạch cầu trung tính và giảm tiểu cầu.

### **Cách dùng**

Nên dùng temozolomid trong lúc đói.

Nuốt nguyên viên nang với một ly nước và không được mở hay nhai viên thuốc. Nếu xảy ra nôn sau khi dùng liều thuốc, không nên dùng liều thứ hai vào ngày đó.

## **5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Quá mẫn cảm với thành phần hoạt tính hay với bất kỳ tá dược nào.
- Quá mẫn cảm với dacarbazin (DTIC).
- Suy tủy nặng.

## **6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG**

### **Nhiễm trùng cơ hội và nhiễm trùng tái hoạt**

Nhiễm trùng cơ hội (như viêm phổi *Pneumocystis jirovecii*) và sự tái hoạt các nhiễm trùng (như HBV, CMV) đã được báo cáo trong quá trình điều trị với temozolomid.

### **Viêm não và màng não do herpes**

Trong các trường hợp hậu marketing, viêm não và màng não do herpes (gồm các trường hợp tử vong) đã được báo cáo trên những bệnh nhân nhận temozolomid phối hợp với xạ trị, bao gồm các trường hợp dùng steroids đồng thời.

### **Viêm phổi *Pneumocystis jirovecii* (PCP)**

Những bệnh nhân nhận temozolomid đồng thời với RT trong một thử nghiệm với lịch trình kéo dài 42 ngày đã cho thấy nguy cơ đặc biệt về phát triển viêm phổi *Pneumocystis jirovecii* (PCP). Do đó, yêu cầu phòng bệnh PCP cho tất cả bệnh nhân nhận đồng thời temozolomid và RT trong 42 ngày của phác đồ điều trị (tối đa là 49 ngày) bất kể số lượng bạch cầu lympho. Nếu xảy ra giảm lympho bào, vẫn tiếp tục phòng bệnh cho đến khi chúng giảm lympho bào hồi phục đến cấp  $\leq 1$ .

Có sự xảy ra PCP cao hơn khi temozolomid được dùng trong một phác đồ dùng liều thuốc dài hơn. Tuy nhiên, tất cả các bệnh nhân nhận temozolomid, đặc biệt những bệnh nhân nhận steroids, nên được theo dõi chặt chẽ về sự phát triển của PCP, bất kể phác đồ điều trị nào. Các trường hợp suy hô hấp tử vong đã được báo cáo trên những bệnh nhân sử dụng temozolomid, đặc biệt phối hợp với dexamethason hay các steroid khác.

### **Viêm gan siêu vi B (HBV)**

Viêm gan do sự tái hoạt virus viêm gan B (HBV), trong một số trường hợp dẫn đến tử vong, đã được báo cáo. Nên hỏi ý kiến của các chuyên gia về bệnh gan trước khi bắt đầu việc điều trị cho những bệnh nhân có huyết thanh dương tính viêm gan B (bao gồm

những bệnh nhân có bệnh gan thể hoạt động). Trong suốt quá trình điều trị, các bệnh nhân nên được theo dõi và quản lý một cách thích hợp.

### ***Độc gan***

Tổn thương gan, bao gồm suy gan tử vong, đã được báo cáo trên những bệnh nhân được điều trị với temozolomid. Nên thực hiện các xét nghiệm chức năng gan cơ bản trước khi khởi trị. Nếu tìm thấy bất thường, bác sĩ điều trị nên đánh giá lợi ích/nguy cơ trước khi khởi trị temozolomid bao gồm cả khả năng suy gan tử vong.

Đối với những bệnh nhân trong chu kỳ điều trị 42 ngày, các xét nghiệm chức năng gan nên thực hiện lại ở giữa chu kỳ. Đối với tất cả bệnh nhân, các xét nghiệm chức năng gan nên được kiểm tra sau mỗi chu kỳ.

Đối với những bệnh nhân có bất thường chức năng gan đáng kể, bác sĩ điều trị nên đánh giá lợi ích/nguy cơ của việc tiếp tục điều trị. Độc tính trên gan có thể xảy ra vài tuần hoặc hơn sau khi điều trị cuối cùng với temozolomid.

### ***Ác tính***

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

### ***Liệu pháp chống nôn***

Buồn nôn và nôn được báo cáo một cách rất phổ biến có liên quan đến temozolomid. Liệu pháp chống nôn có thể được áp dụng trước khi hoặc sau khi dùng temozolomid.

### ***Bệnh nhân người lớn mới chẩn đoán u nguyên bào thần kinh đệm đa dạng***

Khuyến cáo phòng chống nôn trước liều đầu của giai đoạn điều trị kết hợp và được khuyến cáo mạnh mẽ trong suốt giai đoạn đơn trị liệu.

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

Những bệnh nhân đã trải qua nôn trầm trọng (cấp 3 hoặc 4) trong các chu kỳ điều trị trước đó có thể yêu cầu liệu pháp chống nôn.

### ***Thông số xét nghiệm***

Bệnh nhân được điều trị với temozolomid có thể bị suy tủy, bao gồm giảm toàn thể huyết cầu kéo dài, có thể dẫn đến thiếu máu bất sản, trong một số trường hợp đã dẫn đến kết quả tử vong. Đã có báo cáo rằng trong một số trường hợp, việc phối nhiễm với các chế phẩm thuốc có liên quan đến thiếu máu bất sản, bao gồm carbamazepin, phenytoin, và sulfamethoxazol/trimethoprim, làm khó khăn trong việc đánh giá.

Trước khi dùng thuốc, các thông số xét nghiệm sau đây phải đạt được: ANC  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  và số lượng tiểu cầu  $\geq 100 \times 10^9/l$ . Công thức máu toàn phần nên thu thập vào ngày 22 (21 ngày sau khi dùng liều đầu tiên) hoặc trong vòng 48 giờ kể từ 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 là  $< 50 \times 10^9/l$  trong suốt bất kỳ chu kỳ nào, chu kỳ tiếp theo nên giảm 1 bậc liều. Các bậc liều bao gồm  $100 \text{ mg/m}^2$ ,  $150 \text{ mg/m}^2$  và  $200 \text{ mg/m}^2$ . Liều khuyến cáo thấp nhất là  $100 \text{ mg/m}^2$ .

### ***Dân số trẻ em***

Không có kinh nghiệm lâm sàng về việc sử dụng temozolomid ở trẻ em dưới 3 tuổi. Kinh nghiệm trên trẻ lớn hơn và thanh thiếu niên cũng rất giới hạn.

### ***Bệnh nhân cao tuổi (> 70 tuổi)***

Bệnh nhân cao tuổi dường như tăng nguy cơ về giảm bạch cầu trung tính và giảm tiểu cầu, so với bệnh nhân trẻ hơn. Do đó, nên chăm sóc đặc biệt khi dùng temozolomid cho bệnh nhân cao tuổi.

### ***Bệnh nhân nam***

Nam giới điều trị với temozolomid nên được khuyến không nên làm cha cho đến 6 tháng sau khi nhận liều thuốc cuối cùng và nên trừ tinh trùng trước khi điều trị.

### ***Tá dược***

**Viên nang GLIOTEM 100/250MG** chứa lactose monohydrat. Bệnh nhân có các vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu hụt Lapp lactase hay kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

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

### ***Dùng thuốc trên những dân số đặc biệt***

#### **Mang thai**

Không có dữ liệu trên phụ nữ có thai. Trong các nghiên cứu tiền lâm sàng tiến hành trên chuột và thỏ nhận liều temozolomid  $150 \text{ mg/m}^2$ , sự gây quái thai và/hoặc độc tính thai nhi đã được báo cáo.

**Viên nang GLIOTEM 100/250MG** không nên dùng cho phụ nữ có thai. Nếu phải cân nhắc việc sử dụng trong suốt thai kỳ, bệnh nhân nên được thông báo cho biết về nguy cơ tiềm ẩn đến thai nhi.

#### **Những bà mẹ cho con bú**

Chưa biết temozolomid có bài tiết ra sữa mẹ không; do đó, nên dùng cho con bú trong khi nhận điều trị với temozolomid.

#### **Phụ nữ có tiềm năng sinh con**

Phụ nữ có tiềm năng sinh con được khuyến sử dụng biện pháp ngừa thai hiệu quả để tránh mang thai trong khi đang dùng temozolomid.

#### **Khả năng sinh sản trên nam giới**

Temozolomid có thể gây ảnh hưởng nhiễm độc gen. Do đó, nam giới đang được điều trị với thuốc được khuyến không có con cho đến 6 tháng sau khi nhận liều điều trị cuối cùng

và nên trừ tình trùng trước khi điều trị, vì khả năng vô sinh không hồi phục do điều trị bằng temozolomid.

## 8. ẢNH HƯỞNG ĐẾN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Temozolomid ít ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy do mệt mỏi và buồn ngủ (xem **TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN**).

## 9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

### Tương tác

Trong một nghiên cứu pha I, việc sử dụng temozolomid với ranitidin dẫn đến không thay đổi về mức độ hấp thu của temozolomid hay sự phơi nhiễm với chất chuyển hóa có hoạt tính của nó monomethyl triazenoimidazol carboxamid (MTIC).

Sử dụng temozolomid với thực phẩm được báo cáo dẫn đến giảm 33%  $C_{max}$  và giảm 9% diện tích dưới đường cong (AUC).

Vì không thể loại trừ sự thay đổi về  $C_{max}$  có ý nghĩa lâm sàng, **viên nang GLIOTEM 100/250MG** không nên dùng với thực phẩm.

Dựa trên phân tích dược động học dân số trong các thử nghiệm lâm sàng pha II, việc dùng đồng thời dexamethason, prochlorperazin, phenytoin, carbamazepin, ondansetron, các thuốc đối kháng với thụ thể  $H_2$ , hay phenobarbital đã không làm thay đổi độ thanh thải của temozolomid. Việc dùng đồng thời với acid valproic có liên quan đến một sự giảm nhỏ nhưng có ý nghĩa thống kê về độ thanh thải của temozolomid.

Không có nghiên cứu về việc xác định ảnh hưởng của temozolomid đến sự chuyển hóa hay thải trừ của các chế phẩm thuốc khác. Tuy nhiên, do temozolomid không chịu sự chuyển hóa tại gan và cho thấy sự gắn kết thấp với protein, nên không chắc rằng temozolomid sẽ ảnh hưởng đến dược động học của các chế phẩm thuốc khác hay không.

Việc sử dụng temozolomid phối hợp với các tác nhân suy tủy khác có thể làm tăng khả năng ức chế tủy.

### Dân số trẻ em

Những nghiên cứu về tương tác chỉ được báo cáo trên 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

Trên bệnh nhân được điều trị bằng temozolomid, dù được sử dụng kết hợp với RT hoặc đơn trị liệu theo RT cho u nguyên bào thần kinh đệm đa dạng mới chẩn đoán, hoặc là đơn trị liệu ở bệnh nhân bị u thần kinh đệm tái phát hoặc tiến triển, các phản ứng bất lợi rất phổ biến được báo cáo là tương tự nhau: buồn nôn, nôn, táo bón, chán ăn, nhức đầu và mệt mỏi.

Cơ giết đã được báo cáo rất phổ biến trên những bệnh nhân bị u nguyên bào thần kinh đệm đa dạng mới chẩn đoán nhận liệu pháp đơn trị, và phát ban đã được báo cáo rất phổ biến trên những bệnh nhân bị u nguyên bào thần kinh đệm đa dạng mới chẩn đoán dùng temozolomid đồng thời với RT và cũng như đơn trị liệu, và phổ biến trên u thần kinh đệm tái phát. Hầu hết các phản ứng bất lợi về huyết học được báo cáo phổ biến hoặc rất phổ biến ở cả hai chỉ định (**Bảng 4 và 5**); tần suất các phát hiện xét nghiệm cấp 3-4 được trình bày sau mỗi bảng.

Các phản ứng bất lợi được phân loại dựa theo hệ cơ quan và tần suất. Các nhóm tần suất được xác định dựa theo quy ước sau: Rất thường gặp ( $\geq 1/10$ ); Thường gặp ( $\geq 1/100$  đến  $< 1/10$ ); Không thường gặp ( $\geq 1/1.000$  đến  $< 1/100$ ); Hiếm gặp ( $\geq 1/10.000$  đến  $< 1/1.000$ ); Rất hiếm gặp ( $< 1/10.000$ ). Trong mỗi nhóm tần suất, các tác dụng không mong muốn được trình bày theo trình tự độ nghiêm trọng giảm dần.

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

Bảng bên dưới cung cấp tác dụng không mong muốn xuất hiện lúc điều trị (TEAEs) trên những bệnh nhân bị u nguyên bào thần kinh đệm đa dạng mới chẩn đoán trong suốt giai đoạn điều trị kết hợp và giai đoạn đơn trị liệu.

**Bảng 4: Tác dụng không mong muốn xuất hiện lúc điều trị trong suốt các giai đoạn điều trị kết hợp và giai đoạn đơn trị liệu trên những bệnh nhân bị u nguyên bào thần kinh đệm đa dạng mới chẩn đoán**

Hệ cơ quan	Temozolomid + RT* đồng thời	Temozolomid đơn liệu pháp
<b><i>Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng</i></b>		
Thường gặp:	Nhiễm trùng, <i>Herpes simplex</i> , nhiễm trùng vết thương, viêm họng, bệnh nấm candida miệng	Nhiễm trùng, bệnh nấm candida miệng
Không thường gặp:	-	<i>Herpes simplex</i> , <i>herpes zoster</i> , các triệu chứng giống cúm
<b><i>Rối loạn máu và hệ bạch huyết</i></b>		
Thường gặp:	Giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu, giảm lympho bào, giảm bạch cầu	Sốt giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu, thiếu máu, giảm bạch cầu
Không thường gặp:	Sốt giảm bạch cầu trung tính, thiếu máu	Giảm lympho bào, đốm xuất huyết

Hệ cơ quan	Temozolomid + RT* đồng thời	Temozolomid đơn liệu pháp
<b>Rối loạn nội tiết</b>		
Không thường gặp:	Dạng hội chứng cushing	Dạng hội chứng cushing
<b>Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng</b>		
Rất thường gặp:	Chán ăn	Chán ăn
Thường gặp:	Tăng đường huyết, giảm cân	Giảm cân
Không thường gặp:	Hạ kali máu, tăng alkalin phosphatase, tăng cân	Tăng đường huyết, tăng cân
<b>Rối loạn tâm thần</b>		
Thường gặp:	Lo lắng, rối loạn cảm xúc, mất ngủ	Lo lắng, trầm cảm, rối loạn cảm xúc, mất ngủ
Không thường gặp:	Kích động, lãnh đạm, rối loạn hành vi, trầm cảm, ảo giác	Ảo giác, chứng quên
<b>Rối loạn hệ thần kinh</b>		
Rất thường gặp:	Đau đầu	Co giật, đau đầu
Thường gặp:	Co giật, giảm ý thức, buồn ngủ, chóng mặt, lẫn lộn, suy giảm trí nhớ, giảm tập trung, bệnh thần kinh, dị cảm, rối loạn ngôn ngữ, run	Liệt nhẹ nửa thân, chứng mất ngôn ngữ, mất cân bằng, buồn ngủ, lẫn lộn, chóng mặt, suy giảm trí nhớ, giảm tập trung, loạn ngôn ngữ, rối loạn thần kinh (NOS), bệnh thần kinh, bệnh thần kinh ngoại biên, dị cảm, rối loạn ngôn ngữ, run
Không thường gặp:	Trạng thái động kinh, rối loạn ngoài bó tháp, liệt nhẹ bán thân, mất điều hòa, giảm nhận thức, cảm tiếng, dáng đi bất thường, tăng cảm giác, giảm cảm giác, rối loạn thần kinh, bệnh thần kinh ngoại biên	Liệt nửa người, mất điều hòa, bất thường phối hợp, dáng đi bất thường, tăng cảm giác, rối loạn cảm giác
<b>Rối loạn mắt</b>		
Thường gặp:	Nhìn mờ	Khiếm khuyết thị trường, nhìn

PHARMACEUT

LIMITED

Hệ cơ quan	Temozolomid + RT* đồng thời	Temozolomid đơn liệu pháp
		mờ, nhìn đôi
Không thường gặp:	Bán manh, giảm thị lực, rối loạn thị lực, đau mắt	Giảm thị lực, đau mắt, khô mắt
<b>Rối loạn tai và ốc tai</b>		
Thường gặp:	Giảm thính lực	Giảm thính lực, ù tai
Không thường gặp:	Viêm tai giữa, ù tai, nhạy cảm với âm thanh, đau tai	Điếc, chóng mặt, lãng tai
<b>Rối loạn tim</b>		
Không thường gặp:	Đánh trống ngực	-
<b>Rối loạn mạch</b>		
Thường gặp:	Xuất huyết, phù, phù chân	Xuất huyết, huyết khối tĩnh mạch sâu, phù chân
Không thường gặp:	Xuất huyết não, tăng huyết áp	Tắc mạch phổi, phù, phù ngoại biên
<b>Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất</b>		
Thường gặp:	Khó thở, ho	Khó thở, ho
Không thường gặp:	Viêm phổi, nhiễm trùng hô hấp trên, nghẹt mũi	Viêm phổi, viêm xoang, nhiễm trùng hô hấp trên, viêm phế quản
<b>Rối loạn dạ dày ruột</b>		
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
Không thường gặp:		Trướng bụng, đại tiện không tự chủ, rối loạn dạ dày ruột (NOS), viêm dạ dày ruột, bệnh trĩ
<b>Rối loạn da và mô mềm</b>		
Rất thường gặp:	Phát ban, rụng tóc	Phát ban, rụng tóc
Thường gặp:	Viêm da, khô da, ban đỏ, ngứa	Khô da, ngứa

<b>Hệ cơ quan</b>	<b>Temozolomid + RT* đồng thời</b>	<b>Temozolomid đơn liệu pháp</b>
Không thường gặp:	Tróc da, phản ứng nhạy cảm ánh sáng, màu da bất thường	Ban đỏ, màu da bất thường, tăng độ mờ hôi
<b>Rối loạn cơ xương và mô liên kết</b>		
Thường gặp:	Yếu cơ, đau khớp	Yếu cơ, đau khớp, đau cơ xương, đau cơ
Không thường gặp:	Bệnh cơ, đau lưng, đau cơ xương, đau cơ	Bệnh cơ, đau lưng
<b>Rối loạn thận và tiết niệu</b>		
Thường gặp:	Tiểu lắt nhất, tiểu tiện không tự chủ	Tiểu tiện không tự chủ
Không thường gặp:		Tiểu khó
<b>Rối loạn hệ sinh sản và vú</b>		
Không thường gặp:	Liệt dương	Xuất huyết âm đạo, rong kinh, mất kinh nguyệt, viêm âm đạo, đau vú
<b>Rối loạn chung và tình trạng nơi dùng thuốc</b>		
Rất thường gặp:	Mệt mỏi	Mệt mỏi
Thường gặp:	Phản ứng dị ứng, sốt, chấn thương phóng xạ, phù mắt, đau, loạn vị giác	Phản ứng dị ứng, sốt, chấn thương phóng xạ, đau, loạn vị giác
Không thường gặp:	Suy nhược, đỏ, phản kích, tình trạng nặng thêm, rụng mình, bạc màu lưỡi, loạn khứu giác, khát nước	Suy nhược, phù mắt, đau, tình trạng nặng thêm, rụng mình, rối loạn răng
<b>Cận lâm sàng</b>		
Thường gặp:	Tăng ALT	Tăng ALT
Không thường gặp:	Tăng men gan, Tăng Gamma GT, Tăng AST	-

\*Bệnh nhân được báo cáo ngẫu nhiên chỉ với RT, nhận temozolomid + RT.

*Kết quả xét nghiệm:* Suy tủy (giảm bạch cầu trung tính và giảm tiểu cầu), là điều được biết đến về độc tính giới hạn liều của hầu hết các tác nhân gây độc tế bào, bao gồm temozolomid, được báo cáo. Khi các bất thường xét nghiệm và tác dụng không mong muốn cùng xuất hiện giữa các giai đoạn đơn trị liệu và giai đoạn điều trị kết hợp, các bất thường bạch cầu trung tính cấp 3 và cấp 4 bao gồm các biến cố giảm bạch cầu trung tính được báo cáo trong 8% bệnh nhân. Các bất thường về tiểu cầu cấp 3 và cấp 4, bao gồm các biến cố giảm tiểu cầu được báo cáo trong 14% bệnh nhân nhận temozolomid.

*U thần kinh đệm ác tính tái phát hoặc tiến triển*

Trong các thử nghiệm lâm sàng, tác dụng không mong muốn có liên quan đến điều trị một cách thường xuyên nhất (TEAEs) là rối loạn dạ dày ruột, đặc biệt là buồn nôn (43%) và nôn (36%). Các phản ứng này thường là Cấp 1 hoặc 2 (nôn 0 – 5 lần trong 24 giờ) và tự không chế hoặc được kiểm soát dễ dàng bằng liệu pháp chống nôn chuẩn. Tỷ lệ về buồn nôn và nôn được báo cáo là 4 %.

**Bảng 5: Tác dụng không mong muốn trên những bệnh nhân bị u thần kinh đệm ác tính tái phát hoặc tiến triển**

<b>Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng</b>	
Hiếm gặp:	Nhiễm trùng cơ hội, bao gồm PCP
<b>Rối loạn máu và hệ bạch huyết</b>	
Rất thường gặp:	Giảm bạch cầu trung tính hoặc giảm lympho bào (cấp 3-4), giảm tiểu cầu (cấp 3-4)
Không thường gặp:	Giảm toàn thể huyết cầu, thiếu máu (cấp 3-4), giảm bạch cầu
<b>Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng</b>	
Rất thường gặp:	Chán ăn
Thường gặp:	Giảm cân
<b>Rối loạn hệ thần kinh</b>	
Rất thường gặp:	Đau đầu
Thường gặp:	Buồn ngủ, chóng mặt, dị cảm
<b>Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất</b>	
Thường gặp:	Khó thở
<b>Rối loạn dạ dày ruột</b>	

Rất thường gặp:	Nôn, buồn nôn, táo bón
Thường gặp:	Tiêu chảy, đau bụng, khó tiêu
<b>Rối loạn da và mô dưới da</b>	
Thường gặp:	Phát ban, ngứa, rụng tóc
Rất hiếm gặp:	Ban đỏ nhiều dạng, đỏ da, mày đay, ngoại ban
<b>Rối loạn chung và tình trạng nơi dùng thuốc</b>	
Rất thường gặp:	Mệt mỏi
Thường gặp:	Sốt, suy nhược, rùng mình, khó chịu, loạn vị giác
Rất hiếm gặp:	Phản ứng dị ứng, bao gồm quá mẫn, phù mạch

### *Kết quả xét nghiệm*

Giữa các bệnh nhân được điều trị bệnh u thần kinh đệm ác tính, giảm tiểu cầu và giảm bạch cầu trung tính cấp 3 hoặc 4 được báo cáo xuất hiện trong 19% và 17% theo thứ tự kể trên. Điều này dẫn đến nhập viện và/hoặc ngưng temozolomid trong 8% và 4%, theo thứ tự kể trên. Dự báo suy tủy (thường trong vòng vài chu kỳ đầu tiên, đạt mức suy nhất lúc giữa ngày 21 và ngày 28), và hồi phục nhanh, thường trong vòng 1 – 2 tuần. Không có bằng chứng về suy tủy cộng dồn được báo cáo. Sự giảm tiểu cầu có thể làm tăng nguy cơ chảy máu, và sự giảm bạch cầu trung tính hay giảm bạch cầu có thể làm tăng nguy cơ nhiễm trùng.

### *Giới tính*

Trong một phân tích dược động học dân số của thử nghiệm lâm sàng, tỉ suất cao hơn về giảm bạch cầu trung tính cấp 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%, đã được báo cáo trên phụ nữ so với nam giới trong chu kỳ đầu tiên của liệu pháp. Trong 400 người của thiết lập dữ liệu bệnh nhân bị u thần kinh đệm tái phát, giảm bạch cầu trung tính cấp 4 là 8% trên phụ nữ so với 4% trên nam giới và giảm tiểu cầu cấp 4 là 8% trên phụ nữ so với 3% trên nam giới trong chu kỳ đầu tiên của liệu pháp. Trong một nghiên cứu có 288 người bị u nguyên bào thần kinh đệm đa dạng mới chẩn đoán, giảm bạch cầu trung tính cấp 4 được báo cáo là 3% trên phụ nữ so với 0% trên nam giới và giảm tiểu cầu cấp 4 là 1% trên phụ nữ so với 0% trên nam giới trong chu kỳ đầu tiên của liệu pháp.

### Dân số trẻ em

Temozolomid dùng đường uống đã được nghiên cứu trên những bệnh nhi (3-18 tuổi) bị u thần kinh đệm cuống phổi tái phát hoặc u tế bào hình sao cấp độ cao tái phát, trong một phác đồ dùng thuốc hàng ngày trong 5 ngày của mỗi 28 ngày. Sự dung nạp thuốc ở trẻ

em được mong chờ tương tự như người lớn. Tính an toàn của temozolomid trên trẻ em dưới 3 tuổi chưa được báo cáo.

Các phản ứng bất lợi nghiêm trọng thêm vào sau đây, đưa ra trong **Bảng 6** đã được báo cáo trong sự phơi nhiễm hậu marketing của temozolomid:

**Bảng 6: Các phản ứng bất lợi nghiêm trọng thêm vào với temozolomid**

<b>Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng*</b>	
Không thường gặp:	Nhiễm virus cự bào, nhiễm trùng tái hoạt như virus cự bào, virus viêm gan B <sup>†</sup> , viêm não- màng não do herpes <sup>†</sup>
<b>Rối loạn máu và hệ bạch huyết</b>	
Rất hiếm gặp:	Giảm toàn thể huyết cầu kéo dài, thiếu máu bất sản <sup>†</sup>
<b>Khối u lành tính, ác tính và không xác định</b>	
Rất hiếm gặp:	Hội chứng loạn sinh tủy, ác tính thứ phát, bao gồm ung thư bạch cầu dòng tủy
<b>Rối loạn nội tiết*</b>	
Không thường gặp:	Đái tháo nhạt
<b>Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất</b>	
Rất hiếm gặp:	Viêm phổi kẽ/viêm phổi, xơ hóa phổi, suy hô hấp <sup>†</sup>
<b>Rối loạn gan mật*</b>	
Thường gặp:	Tăng enzym gan
Không thường gặp:	Tăng bilirubin máu, ứ mật, viêm gan, tổn thương gan, suy gan <sup>†</sup>
<b>Rối loạn da và mô dưới da</b>	
Rất hiếm gặp:	Hoại tử thượng bì nhiễm độc, hội chứng Stevens-Johnson

<sup>†</sup>Bao gồm các trường hợp tử vong

\* Các tần suất được ước lượng dựa trên các thử nghiệm lâm sàng có liên quan.

## 11. QUÁ LIỀU: TRIỆU CHỨNG VÀ ĐIỀU TRỊ

Các liều 500, 750, 1.000, và 1.250 mg/m<sup>2</sup> (tổng liều cho mỗi chu kỳ trong 5 ngày) đã được đánh giá lâm sàng trên các bệnh nhân. Độc tính giới hạn liều là trên huyết học và đã được báo cáo ở bất kỳ liều nào nhưng dự đoán sẽ nghiêm trọng hơn ở những liều cao hơn.

Một trường hợp quá liều 10.000 mg (tổng liều trong một chu kỳ, trong 5 ngày) đã xảy ra ở 1 bệnh nhân và các phản ứng bất lợi là giảm toàn thể huyết cầu, sốt, suy đa tạng và tử vong.

Có những báo cáo của những bệnh nhân dùng liều khuyến cáo trong hơn 5 ngày điều trị (lên đến 64 ngày) với tác dụng không mong muốn gồm suy tủy xương, kèm hoặc không kèm nhiễm trùng, một số trường hợp nghiêm trọng và kéo dài dẫn đến tử vong. Đánh giá huyết học là cần thiết trong trường hợp quá liều. Tiến hành các biện pháp hỗ trợ nếu cần thiết.

## 12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Tác nhân kháng khối u

Mã ATC: L01AX03

Temozolomid là một imidazotetrazin và là một tác nhân kháng khối u. Nó là một tiền dược có ít hoặc không có hoạt tính dược lý cho đến khi nó được thủy phân trong cơ thể thành 5-(3-methyltriazin-1-yl)imidazol-4-carboxamid (MTIC). Sau khi dùng thuốc, temozolomid chịu sự thủy phân nhanh chóng, không cần enzyme ở pH sinh lý thành MTIC, là dạng có hoạt tính của thuốc. MTIC được sinh ra thông qua tác động của nước vào tại vị trí C4 điện dương của temozolomid, làm mở vòng temozolomid, phóng thích carbon dioxide, và sinh ra MTIC.

### Cơ chế tác động

Temozolomid không có hoạt tính cho đến khi nó được chuyển thành MTIC ở pH sinh lý. Có ý kiến cho rằng MTIC sau đó alkyl hóa DNA ở vị trí N7 của guanin, vị trí O3 của adenosin, và vị trí O6 của guanosin, với vị trí phổ biến nhất là N7. Sự methyl hóa dư lượng guanin này dẫn đến sự phá vỡ chuỗi đơn và chuỗi kép DNA và tiếp theo là chết tế bào theo chương trình. Có ý kiến cho rằng N7-methylguanin đóng một vai trò then chốt trong hoạt tính chống khối u của thuốc, vì có một sự tương quan giữa độ nhạy cảm của các dòng tế bào khối u với temozolomid với hoạt tính của O6-alkylguanin alkyltransferase, là một protein sửa chữa DNA đặc biệt loại bỏ các nhóm alkyl ở vị trí O6 của guanin. Các dòng tế bào có các mức độ AGT thấp hơn thì nhạy cảm hơn với tính gây độc tế bào của temozolomid. Cũng có ý kiến cho rằng cơ chế gây độc tế bào của temozolomid có liên quan đến sự suy giảm hệ DNA MMR để phát hiện thêm cơ sở cho guanin bị methyl hóa. Hệ DNA MMR có liên quan đến sự hình thành một số protein loại bỏ guanin bị methyl hóa. Bằng chứng cho thấy rằng khi quá trình sửa chữa nhắm mục tiêu vào chuỗi DNA đối diện với O6-methylguanin, việc không thể tìm thấy mục tiêu chính xác đã dẫn đến các nút thắt tồn tại lâu dài trên DNA. Sự tích lũy các nút thắt này dẫn đến sự ức chế sao chép trong các tế bào con, bằng cách đó ngăn chặn chu kỳ tế bào tại ranh giới G<sub>2</sub>-M.

### 13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Temozolomid được báo cáo chủ yếu bị thủy phân một cách tự nhiên ở pH sinh lý thành các loại có hoạt tính, 3-methyl-(triazen-1-yl) imidazol-4-carboxamid (MTIC). MTIC được thủy phân một cách tự nhiên thành 5-amino-imidazol-4-carboxamid (AIC), được biết là chất trung gian trong sự sinh tổng hợp purin và nucleic acid, và thành methylhydrazin, được báo cáo là loại alkyl có hoạt tính. Tính gây độc tế bào của MTIC được cho là chủ yếu do sự alkyl hóa DNA chủ yếu ở vị trí O<sup>6</sup> và N<sup>7</sup> của guanin. Liên quan đến AUC của temozolomid, sự phơi nhiễm với MTIC và AIC được báo cáo là khoảng MTIC và AIC, theo thứ tự kể trên. Trong cơ thể, thời gian bán thải của MTIC được báo cáo tương tự với temozolomid, là 1,8 giờ.

#### *Hấp thu*

Ở người lớn, sau khi uống, temozolomid được hấp thu nhanh chóng, đạt nồng độ đỉnh sau 20 phút (thời gian trung bình giữa 0,5 và 1,5 giờ). Sau khi uống temozolomid được đánh dấu <sup>14</sup>C, sự đào thải ra phân trung bình của <sup>14</sup>C sau 7 ngày 0,8 % điều này cho thấy thuốc được hấp thu hoàn toàn.

#### *Phân bố*

Temozolomid biểu lộ sự gắn kết thấp với protein (10 % đến 20 %), và do đó nó không được mong đợi có tương tác với các chất gắn kết cao với protein. Các nghiên cứu PET trên người và dữ liệu tiền lâm sàng cho thấy rằng temozolomid vượt qua hàng rào máu não nhanh chóng và hiện diện trong dịch não tủy. Sự thâm nhập dịch não tủy đã được báo cáo trên một bệnh nhân; sự phơi nhiễm dịch não tủy dựa trên AUC của temozolomid được báo cáo là khoảng 30% so với trong huyết tương, là phù hợp với dữ liệu trên động vật.

#### *Bài tiết*

Thời gian bán thải trong huyết tương khoảng 1,8 giờ. Con đường chính của sự đào thải <sup>14</sup>C là qua thận. Sau khi uống, khoảng 5% đến 10% liều thuốc được hồi phục dưới dạng không đổi trong nước tiểu 24 giờ, và phần còn lại được bài tiết dưới dạng acid temozolomid, 5-aminoimidazol-4-carboxamid (AIC) hoặc các chất chuyển hóa có cực không xác định.

Nồng độ trong huyết tương tăng theo liều dùng. Độ thanh thải trong huyết tương, thể tích phân bố và thời gian bán thải là độc lập với liều.

#### *Dân số đặc biệt*

Phân tích dược động học dựa trên dân số của temozolomid biểu lộ rằng độ thanh thải trong huyết tương độc lập với tuổi tác, chức năng thận hay sử dụng thuốc lá.

Trong một nghiên cứu dược động học khác, dữ liệu về dược động học trong huyết tương trên những bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình là tương tự với những dữ liệu trên những bệnh nhân có chức năng gan bình thường.

*Trẻ em:* Những bệnh nhi đã được báo cáo có AUC cao hơn so với những bệnh nhân người lớn; tuy nhiên, liều tối đa có thể dung nạp được (MTD) là 1.000 mg/m<sup>2</sup> mỗi chu kỳ cho cả trẻ em và người lớn.

**14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:** Hộp 1 chai 5 viên, hộp 1 vỉ 5 viên.

**15. BẢO QUẢN:** Bảo quản dưới 30°C ở nơi khô mát, tránh ánh sáng.

**16. HẠN DÙNG:**

Hộp 1 chai 5 viên: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Hộp 1 vỉ 5 viên: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Không dùng thuốc quá hạn dùng.

**17. TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG:** Tiêu chuẩn cơ sở

**18. Sản xuất tại Ấn Độ bởi**



**Sun Pharmaceutical Industries Ltd.**

Halol- Baroda Highway, Halol- 389 350, Gujarat State, India

