

R_x

Thuốc độc

HOVITOSIDE 100

[Etoposide USP 100 mg/ 5 ml]

Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Để xa tầm tay trẻ em.

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

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Thành phần hoạt chất: Etoposide USP 100 mg/5 ml

Thành phần tá dược: Citric acid, benzyl alcohol, polysorbate 80, polyethylene glycol, ethyl alcohol

2. DẠNG BÀO CHẾ: Dung dịch đậm đặc pha truyền

Mô tả đặc điểm thuốc: Dung dịch trong suốt không màu hoặc hơi vàng, không chứa các chất ngoại lai nhìn thấy được

3. CHỈ ĐỊNH

Ung thư tinh hoàn

Thuốc tiêm etoposide được chỉ định kết hợp với các thuốc hóa trị liệu khác để điều trị ung thư tinh hoàn tuyến đầu, tái phát hoặc khó chữa ở người lớn.

Ung thư phổi tế bào nhỏ

Thuốc tiêm etoposide được chỉ định kết hợp với các thuốc hóa trị liệu khác để điều trị ung thư phổi tế bào nhỏ ở người lớn.

U lympho Hodgkin

Thuốc tiêm etoposide được chỉ định kết hợp với các thuốc hóa trị liệu khác để điều trị u lympho Hodgkin ở bệnh nhân người lớn và trẻ em.

U lympho không phải Hodgkin

Thuốc tiêm etoposide được chỉ định kết hợp với các thuốc hóa trị liệu khác để điều trị u lympho không Hodgkin ở người lớn và trẻ em.

Bệnh bạch cầu tủy cấp tính

Thuốc tiêm etoposide được chỉ định kết hợp với các thuốc hóa trị liệu khác để điều trị bệnh bạch cầu tủy cấp tính ở người lớn và trẻ em.

Tăng sản nguyên bào nuôi

Thuốc tiêm etoposide được chỉ định cho điều trị tuyến đầu và tuyến thứ hai kết hợp với các thuốc hóa trị liệu được phê duyệt khác để điều trị trường hợp nguy cơ cao tăng sản nguyên bào nuôi ở người lớn.

Ung thư buồng trứng

Thuốc tiêm etoposide được chỉ định kết hợp với các thuốc hóa trị liệu khác để điều trị ung thư buồng trứng không biểu mô ở người lớn. Thuốc tiêm etoposide còn được chỉ định để điều trị ung thư buồng trứng biểu mô có hoặc không kháng platin ở người lớn.

4. LIỀU DÙNG – CÁCH DÙNG

Chỉ nên tiêm và theo dõi etoposide dưới sự giám sát của bác sĩ có kinh nghiệm trong việc sử dụng các sản phẩm thuốc chống tăng sinh.

Người lớn

Liều khuyến cáo của etoposide ở bệnh nhân trưởng thành là 50-100 mg/m²/ngày vào các ngày 1 đến 5 hoặc 100 đến 120 mg/m² các ngày 1, 3 và 5 vào mỗi 3 đến 4 tuần kết hợp với các thuốc khác được chỉ định trong bệnh cần được điều trị. Nên điều chỉnh liều với sự cân nhắc đến tác dụng ức chế tủy của các thuốc khác khi kết hợp thuốc điều trị hoặc với sự cân nhắc đến tác dụng của xạ trị hoặc hóa trị liệu trước đó mà có thể làm tổn thương dự trữ tủy xương. Nên điều chỉnh liều dùng sau liều đầu tiên nếu số lượng bạch cầu trung tính dưới 500 tế bào/mm³ trong hơn 5 ngày. Ngoài ra, nên điều chỉnh liều trong trường hợp xuất hiện sốt, nhiễm khuẩn hoặc số lượng tiểu cầu dưới 25.000 tế bào/mm³ mà không phải do bệnh gây ra. Nên điều chỉnh các liều tiếp theo trong trường hợp xảy ra độc tính độ 3 hoặc 4 hoặc nếu độ thanh thải creatinin ở thận dưới 50 ml/phút. Khi độ thanh thải creatinin giảm còn từ 15 đến 50 ml/phút, nên giảm liều xuống 25%.

Lưu ý khi dùng thuốc:

Cũng như các hợp chất có tiềm năng độc hại khác, cần thận trọng khi xử lý và điều chế etoposide. Phản ứng da liên quan đến phơi nhiễm ngoài ý muốn với etoposide có thể xảy ra. Nên sử dụng găng tay. Nếu tiêm etoposide tiếp xúc với da hoặc niêm mạc, rửa ngay vùng da tiếp xúc bằng xà phòng và nước và rửa sạch niêm mạc bằng nước.

Trẻ em

Sản phẩm thuốc này có chứa rượu benzyl. Nên xem xét đến các cảnh báo và biện pháp phòng ngừa trước khi bắt đầu chu kỳ điều trị.

Bệnh ung thư gan; u lympho không-Hodgkin; bệnh bạch cầu cấp dòng tủy:

Thuốc tiêm etoposide ở bệnh nhi đã được sử dụng trong khoảng 75 đến 150 mg/m²/ngày trong 2 đến 5 ngày kết hợp với các thuốc chống ung thư khác. Phác đồ điều trị nên được lựa chọn theo tiêu chuẩn chăm sóc tại địa phương.

Ung thư buồng trứng; ung thư phổi tế bào nhỏ; tăng sản nguyên bào nuôi; ung thư tinh hoàn:

Sự an toàn và hiệu quả của etoposide dưới 18 tuổi chưa được thiết lập. Hiện tại dữ liệu có sẵn được mô tả trong phần dược động học nhưng không có khuyến nghị nào về liều dùng.

Người cao tuổi

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân cao tuổi (tuổi > 65 tuổi), nếu chức năng thận bình thường.

Suy thận

Ở những bệnh nhân bị suy thận, việc điều chỉnh liều ban đầu sau đây có thể được xem xét dựa trên độ thanh thải creatinin đo được.

Độ thanh thải creatinin đo được	Liều etoposide
> 50 mL/phút	100% liều đã định cho trường hợp thận bình thường
15-50 mL/phút	75% liều đã định cho trường hợp thận bình thường

Ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin dưới 15 ml/phút và khi lọc thận, có thể cần giảm liều tiếp theo vì độ thanh thải etoposide sẽ giảm hơn nữa ở những bệnh nhân này. Liều tiếp theo trong suy thận vừa và nặng nên dựa trên sự dung nạp của bệnh nhân và hiệu quả lâm sàng. Vì etoposide và các chất chuyển hóa của nó không thể thẩm tách được, nên nó có thể được dùng trước và sau lọc thận.

Cách dùng

Etoposide được dùng thông qua cách tiêm truyền tĩnh mạch chậm (thường trong khoảng thời gian 30 đến 60 phút)

Xem hướng dẫn pha loãng các sản phẩm thuốc trước khi dùng.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

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

Phụ nữ đang cho con bú

Sử dụng thuốc đồng thời với vaccin sốt vàng da hoặc các loại vaccin sống khác được chống chỉ định

ở những bệnh nhân bị ức chế miễn dịch

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Etoposide chỉ nên được kê toa và theo dõi dưới sự giám sát của bác sĩ có kinh nghiệm trong việc sử dụng các sản phẩm thuốc chống tăng sinh. Trong tất cả các trường hợp sử dụng etoposide được xem xét cho hóa trị liệu, bác sĩ phải đánh giá sự cần thiết và hữu ích của thuốc đối với nguy cơ của phản ứng không mong muốn. Hầu hết các phản ứng không mong muốn như vậy là có thể hồi phục nếu được phát hiện sớm. Nếu xảy ra phản ứng nghiêm trọng, nên giảm liều hoặc ngừng thuốc và các biện pháp khắc phục thích hợp dựa vào chẩn đoán lâm sàng của bác sĩ. Việc pha thuốc etoposide nên được thực hiện một cách thận trọng, xem xét đầy đủ về nhu cầu tiếp theo của thuốc và chú ý chặt chẽ đến khả năng tái phát độc tính.

Ức chế tủy

Ức chế tủy xương theo các mức liều giới hạn là độc tính đáng kể nhất liên quan đến liệu pháp etoposide. Suy tủy gây tử vong đã được báo cáo sau khi dùng etoposide. Bệnh nhân đang được điều trị bằng etoposide phải được theo dõi điều trị suy tủy một cách cẩn thận và thường xuyên cả trong và sau khi điều trị. Các thông số huyết học sau đây nên được đo khi bắt đầu điều trị và trước mỗi liều etoposide tiếp theo: số lượng tiểu cầu, huyết sắc tố, số lượng bạch cầu và sự chênh lệch. Nếu đã dùng xạ trị hoặc hóa trị liệu ra trước khi bắt đầu điều trị bằng etoposide, nên cần một khoảng thời gian thích hợp để cho tủy xương phục hồi. Etoposide không nên dùng cho bệnh nhân có số lượng bạch cầu trung tính dưới 1.500 tế bào/ mm^3 hoặc số lượng tiểu cầu dưới 100.000 tế bào/ mm^3 , trừ khi gây ra bởi bệnh ác tính. Nên điều chỉnh liều tiếp theo nếu số lượng bạch cầu trung tính dưới 500 tế bào/ mm^3 xảy ra trong hơn 5 ngày hoặc liên quan đến sốt hoặc nhiễm khuẩn, hoặc khi có số lượng tiểu cầu dưới 25.000 tế bào/ mm^3 , nếu có bất kỳ độc tính cấp 3 hoặc 4 nào phát triển hoặc nếu độ thanh thải thận dưới 50 ml/phút.

Suy tủy nghiêm trọng dẫn tới nhiễm khuẩn hoặc xuất huyết có thể xảy ra. Nhiễm khuẩn nên được kiểm soát trước khi điều trị bằng etoposide.

Bệnh bạch cầu thứ phát

Sự xuất hiện của bệnh bạch cầu cấp tính, có thể có hoặc không có hội chứng loạn sản tủy, đã được mô tả ở những bệnh nhân được điều trị bằng etoposide trong hóa trị liệu.

Chưa biết có rủi ro tích lũy thuốc hay không, cũng như các yếu tố nền tảng liên quan đến sự phát triển của bệnh bạch cầu thứ phát. Vai trò của cả lịch trình sử dụng thuốc và liều tích lũy của etoposide đã được đề xuất, nhưng vai trò đó vẫn chưa được xác định rõ ràng.

Một bất thường nhiễm sắc thể 11q23 đã được quan sát thấy trong một số trường hợp bệnh bạch cầu thứ phát ở những bệnh nhân dùng epipodophyllotoxin. Sự bất thường này cũng đã được nhìn thấy ở những bệnh nhân mắc bệnh bạch cầu thứ phát sau khi điều trị bằng phác đồ hóa trị liệu không chứa epipodophyllotoxin và trong bệnh bạch cầu tái phát. Một đặc điểm khác có liên quan đến bệnh bạch cầu thứ phát ở những bệnh nhân đã sử dụng epipodophyllotoxin dường như là một khoảng thời gian trễ tương đối ngắn, với thời gian trung bình để phát triển bệnh bạch cầu là khoảng 32 tháng.

Quá mẫn

Các bác sĩ cần lưu ý về khả năng xảy ra phản ứng phản vệ với etoposide, biểu hiện là ón lạnh, sốt, nhịp tim nhanh, co thắt phế quản, khó thở và hạ huyết áp, có thể gây tử vong. Điều trị theo triệu chứng. Nên ngưng etoposide ngay lập tức, tiếp theo là dùng thuốc tăng huyết áp, corticosteroid, thuốc kháng histamine hoặc thuốc tăng thể tích theo quyết định của bác sĩ.

Huyết áp thấp

Etoposide chỉ nên được tiêm truyền tĩnh mạch chậm (thường trong khoảng thời gian 30 đến 60 phút) vì hạ huyết áp có thể xảy ra khi tiêm tĩnh mạch nhanh.

Phản ứng tại chỗ tiêm

Phản ứng tại chỗ tiêm có thể xảy ra trong khi dùng etoposide. Với khả năng thuốc trào ra ngoài mạch, nên theo dõi chặt chẽ vị trí tiêm truyền để có thể tiêm thuốc.

Albumin huyết thanh thấp

Albumin huyết thanh thấp có liên quan đến tăng tiếp xúc với etoposide. Do đó, bệnh nhân có albumin huyết thanh thấp có thể có nguy cơ tăng độc tính liên quan đến etoposide.

Chức năng thận suy giảm

Ở những bệnh nhân bị suy thận vừa ($CrCl=15$ đến 50 ml/phút) hoặc suy thận nặng ($CrCl<15$ ml / phút) khi chạy thận nhân tạo, nên giảm liều etoposide.

Các thông số huyết học nên được đo và điều chỉnh liều trong các chu kỳ tiếp theo được xem xét dựa trên độc tính huyết học và hiệu quả lâm sàng ở bệnh nhân suy thận vừa và nặng.

Chức năng gan suy giảm

Bệnh nhân bị suy giảm chức năng gan nên thường xuyên theo dõi chức năng gan do nguy cơ tích lũy etoposide.

Hội chứng ly giải khối u

Hội chứng ly giải khối u (đôi khi gây tử vong) đã được báo cáo sau khi sử dụng etoposide kết hợp với các loại thuốc hóa trị liệu khác. Cần theo dõi chặt chẽ bệnh nhân để phát hiện sớm các dấu hiệu của hội chứng ly giải khối u, đặc biệt ở những bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ như khối u nhạy cảm với điều trị phức tạp và suy thận. Các biện pháp phòng ngừa thích hợp cũng nên được xem xét ở những bệnh nhân có nguy cơ biến chứng điều trị này.

Khả năng gây đột biến

Với khả năng gây đột biến của etoposide, một biện pháp tránh thai hiệu quả là cần thiết cho cả bệnh nhân nam và nữ trong khi điều trị và đến 6 tháng sau khi kết thúc điều trị. Tư vấn về di truyền được khuyến nghị nếu bệnh nhân muốn có con sau khi kết thúc điều trị. Vì etoposide có thể làm giảm khả năng sinh sản của nam giới, việc lưu trữ tinh trùng có thể được xem xét cho mục đích làm cha sau này.

Các tá dược mà bác sĩ lâm sàng nên biết:

Ethanol

Thuốc tiêm etoposide chứa 30,5% cồn (ethanol), tương ứng với 240,64 mg ethanol mỗi ml dung dịch, tức là lên tới 1,2 gam ethanol mỗi lọ 5 ml, tương đương với 30 ml bia hoặc 12,55 ml rượu vang và tối đa 3 gam ethanol trên mỗi lọ 12,5 ml, tương đương với 75 ml bia hoặc 31,4 ml rượu vang.

Có nguy cơ về sức khỏe đối với bệnh nhân có bệnh gan, nghiện rượu, động kinh, bệnh nhân mắc bệnh não hữu cơ, phụ nữ mang thai, phụ nữ cho con bú và trẻ em. Tác dụng của các loại thuốc khác có thể giảm hoặc tăng.

Benzyl alcohol

Thuốc tiêm etoposide chứa benzyl alcohol. Benzyl alcohol có thể gây ra phản ứng dị ứng. Benzyl alcohol có liên quan đến nguy cơ tác dụng không mong muốn nghiêm trọng bao gồm các vấn đề về hô hấp (được gọi là hội chứng thở hỗn hển) ở trẻ nhỏ.

Không nên cho trẻ sơ sinh (tối đa 4 tuần tuổi).

Không nên sử dụng hơn một tuần ở trẻ nhỏ (dưới 3 tuổi).

Cần thận trọng ở bệnh nhân đang mang thai hoặc cho con bú hoặc nếu bệnh nhân bị bệnh gan hoặc thận. Điều này là do một lượng lớn benzyl alcohol có thể tích tụ trong cơ thể và có thể gây ra tác dụng không mong muốn (được gọi là nhiễm toan chuyển hóa).

Polysorbate 80

Thuốc tiêm etoposide chứa polysorbate 80. Ở trẻ sơ sinh, một hội chứng đe dọa tính mạng do suy gan, ứ mật và suy thận, suy giảm chức năng phổi, giảm tiểu cầu và cổ trướng có liên quan đến một sản phẩm vitamin E tiêm có chứa polysorbate 80.

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

Phụ nữ có khả năng sinh con / Tránh thai ở nam và nữ

Phụ nữ có khả năng sinh con nên sử dụng các biện pháp tránh thai thích hợp để tránh mang thai trong khi điều trị bằng etoposide. Etoposide đã được chứng minh là gây quái thai ở chuột nhắt và chuột lang. Với khả năng gây đột biến của etoposide, một biện pháp tránh thai hiệu quả là cần thiết cho cả bệnh nhân nam và nữ trong khi điều trị và đến 6 tháng sau khi kết thúc điều trị. Tư vấn về di truyền được khuyến nghị nếu bệnh nhân muốn có con sau khi kết thúc điều trị.

Phụ nữ mang thai

Không có dữ liệu hoặc ít có dữ liệu đối với việc sử dụng etoposide ở phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy độc tính sinh sản. Nói chung etoposide có thể gây hại cho thai nhi khi dùng cho phụ nữ mang thai. Không nên sử dụng thuốc tiêm etoposide trong khi mang thai trừ khi tình trạng lâm sàng của người phụ nữ cần điều trị bằng etoposide. Nên khuyến nghị phụ nữ có khả năng mang thai tránh mang thai. Phụ nữ có khả năng mang thai phải sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả trong và đến 6 tháng sau khi điều trị. Nếu thuốc được sử dụng trong khi mang thai, hoặc nếu bệnh nhân có thai trong khi dùng thuốc, bệnh nhân cần được thông báo về nguy cơ tiềm ẩn cho thai nhi.

Phụ nữ cho con bú

Etoposide được bài tiết qua sữa mẹ. Có khả năng xảy ra các phản ứng không mong muốn nghiêm trọng ở trẻ bú mẹ từ etoposide. Phải đưa ra quyết định nên ngừng cho con bú hay ngừng tiêm etoposide, có cân nhắc đến lợi ích của việc nuôi con bằng sữa mẹ đối với trẻ và lợi ích của việc trị liệu cho người phụ nữ.

Benzyl alcohol có thể được bài tiết vào sữa mẹ và có thể được trẻ sơ sinh hấp thụ.

Khả năng sinh sản

Vì etoposide có thể làm giảm khả năng sinh sản của nam giới, việc lưu trữ tinh trùng có thể được xem xét cho mục đích làm cha sau này.

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

Không có nghiên cứu về ảnh hưởng của thuốc etoposide đến khả năng và sử dụng máy móc. Một mệt mỏi, buồn ngủ, buồn nôn, nôn và phản ứng quá mẫn cấp tính có thể xảy ra do huyết áp giảm và điều này có thể làm giảm khả năng lái xe và sử dụng máy móc.

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

Tác dụng của các thuốc khác đối với dược động học của etoposide

Thuốc cyclosporin liều cao dẫn đến nồng độ trong huyết tương trên 2000 ng/ml, dùng etoposide đường uống đã dẫn đến sự gia tăng 80% phơi nhiễm etoposide (AUC) với sự giảm 38% tổng lượng thanh thải của etoposide trong cơ thể so với việc dùng etoposide đơn độc.

Điều trị đồng thời với cisplatin có liên quan đến giảm độ thanh thải toàn bộ cơ thể của etoposide.

Điều trị đồng thời với phenytoin hoặc phenobarbital và các thuốc chống động kinh gây cảm ứng enzyme khác có liên quan đến tăng độ thanh thải etoposide và giảm hiệu quả của etoposide.

In vitro, liên kết protein huyết tương của etoposide là 97%. Phenylbutazon, natri salicylat và acid acetylsalicylic có thể thay thế etoposide từ liên kết protein huyết tương.

Tác dụng của etoposide đối với dược động học của các thuốc khác

Phối hợp thuốc chống động kinh với thuốc tiêm etoposide có thể dẫn đến giảm kiểm soát co giật do tương tác dược động học giữa các thuốc.

Sử dụng đồng thời warfarin với etoposide có thể dẫn đến tỷ lệ bình thường hóa quốc tế (INR) tăng cao. Cần theo dõi chặt chẽ chỉ số INR.

Tương tác dược lực học

Có nguy cơ mắc bệnh toàn thân do vaccin gây tử vong khi sử dụng vaccin sốt vàng. Vaccin sống

chống chỉ định ở những bệnh nhân bị ức chế miễn dịch

Sử dụng trước hoặc đồng thời các thuốc khác có tác dụng ức chế tùy tương tự như etoposide có thể được dự kiến sẽ có tác dụng gia tăng hoặc tác dụng hiệp đồng

Kháng chéo giữa các anthracyclin và etoposide đã được báo cáo trong các thí nghiệm tiền lâm sàng.

Bệnh nhi

Nghiên cứu tương tác chỉ được thực hiện ở người lớn

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Tóm tắt hồ sơ an toàn

Ức chế tùy xương theo các mức liều giới hạn là độc tính đáng kể nhất liên quan đến liệu pháp etoposide. Trong các nghiên cứu lâm sàng trong đó etoposide được dùng như một tác nhân duy nhất với tổng liều $\geq 450 \text{ mg/m}^2$, các phản ứng không mong muốn thường gặp nhất ở mọi mức độ nghiêm trọng là giảm bạch cầu (91%), giảm bạch cầu trung tính (88%), thiếu máu (72%) giảm tiểu cầu (23%), suy nhược (39%), buồn nôn và/hoặc nôn (37%), rụng tóc (33%) và ớn lạnh và/hoặc sốt (24%).

Tóm tắt tổng hợp các phản ứng không mong muốn

Các phản ứng không mong muốn sau đây đã được báo cáo từ các nghiên cứu lâm sàng etoposide và kinh nghiệm sau đưa thuốc ra thị trường. Những phản ứng không mong muốn này được trình bày bởi nhóm hệ cơ quan và tần số, được xác định bởi các loại sau:

rất phổ biến (1/10), phổ biến (1/100, <1/10), không phổ biến (1/1.000, <1/100), hiếm (1/10.000, <1/1.000), chưa biết (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn)

Hệ cơ quan	Tần số	Phản ứng không mong muốn (trình bày theo MedDRA)
Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng	Phổ biến	nhiễm trùng
Tăng sản lạnh tính, ác tính và không xác định (bao gồm cả u nang và polyp)	Phổ biến	bệnh bạch cầu cấp tính
Rối loạn hệ máu và bạch huyết	Rất phổ biến	Thiếu máu, giảm bạch cầu, suy tủy *, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu
Rối loạn hệ thống miễn dịch	Phổ biến	phản ứng phản vệ **
	Chưa biết	phù mạch, co thắt phế quản
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Chưa biết	hội chứng ly giải khối u
Rối loạn hệ thần kinh	Phổ biến	chóng mặt
	Không phổ biến	bệnh lý thần kinh ngoại biên
	Hiếm	mù mắt thoáng qua liên quan đến vỏ não, nhiễm độc thần kinh (ví dụ, buồn ngủ và mệt mỏi), viêm dây thần kinh thị giác, co giật ***
Rối loạn tim	Phổ biến	đau khớp, nhồi máu cơ tim
Rối loạn mạch máu	Phổ biến	tăng huyết áp, hạ huyết áp tâm thu thoáng qua sau khi tiêm tĩnh mạch nhanh
	Không phổ	xuất huyết

	biến	
<i>Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất</i>	Hiếm	viêm phổi kẽ, xơ phổi
	Chưa biết	co thắt phế quản
<i>Rối loạn tiêu hóa</i>	Rất phổ biến	đau bụng, chán ăn, táo bón, buồn nôn và nôn
	Phổ biến	tiêu chảy, viêm niêm mạc (bao gồm viêm miệng và viêm thực quản)
	Hiếm	chứng khó đọc, chứng khó nuốt
<i>Rối loạn gan mật</i>	Rất phổ biến	alanine aminotransferase tăng, phosphatase kiềm tăng, aspartate amino transferase tăng, bilirubin tăng, nhiễm độc gan
<i>Rối loạn da và mô dưới da</i>	Rất phổ biến	rụng tóc, nám
	Phổ biến	ngứa, nổi mẩn, nổi mề đay
	Hiếm	viêm da nhớ lại phóng xạ, hội chứng Stevens-Johnsons, hoại tử biểu bì gây độc
<i>Hệ thống sinh sản và rối loạn tuyến vú</i>	Chưa biết	vô sinh
<i>Rối loạn tổng quát và phản ứng tại chỗ tiêm</i>	Rất phổ biến	suy nhược, khó chịu
	Phổ biến	Tiêm lệch ra ngoài mạch****, viêm tĩnh mạch
	Hiếm	sốt
<p>* Suy tủy dẫn đến tử vong đã được báo cáo ** Phản ứng phản vệ có thể gây tử vong *** Động kinh đôi khi liên quan đến phản ứng dị ứng. **** Đã có báo cáo các biến chứng sau khi đưa thuốc ra thị trường được về phản ứng xâm lấn bao gồm nhiễm độc mô mềm cục bộ, sưng, đau, viêm mô tế bào và hoại tử bao gồm hoại tử da.</p>		

Mô tả một số phản ứng không mong muốn cụ thể

Trong các biến cố không mong muốn dưới đây được lấy từ các nghiên cứu sử dụng etoposide đơn độc.

Độc tính huyết học:

Ức chế tủy dẫn đến tử vong đã được báo cáo sau khi dùng etoposide. Ức chế tủy thường xảy ra với liều giới hạn duy nhất. Sự phục hồi tủy thường được hoàn thành trước ngày 20 và không có báo cáo về độc tính tích lũy.

Điểm thấp nhất bạch cầu hạt và tiểu cầu có xu hướng xảy ra khoảng 10-14 ngày sau khi dùng etoposide tùy thuộc vào cách dùng và liệu trình điều trị. Điểm thấp nhất này có xu hướng xảy ra sớm hơn khi tiêm tĩnh mạch so với dùng đường uống.

Giảm bạch cầu và giảm bạch cầu nghiêm trọng (dưới 1.000 tế bào/mm³) đã được quan sát lần lượt ở 91% và 17% đối với etoposide. Giảm tiểu cầu và giảm tiểu cầu nghiêm trọng (dưới 50.000 tiểu cầu/mm³) tương ứng với 23% và 9%. Các báo cáo về sốt và nhiễm khuẩn cũng rất thường gặp ở bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính được điều trị bằng etoposide. Chảy máu cũng đã được báo cáo.

Nhiễm độc đường tiêu hóa

Buồn nôn và nôn là độc tính chính của đường tiêu hóa của etoposide. Buồn nôn và nôn thường có thể được kiểm soát bằng liệu pháp chống nôn.

Rụng tóc

Rụng tóc có hồi phục, đôi khi tiến triển thành hói đầu được quan sát thấy ở 66% bệnh nhân được

điều trị bằng etoposide.

Huyết áp thấp

Hạ huyết áp thoáng qua sau khi tiêm tĩnh mạch đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng etoposide và không liên quan đến độc tính trên tim hoặc thay đổi điện tâm đồ. Hạ huyết áp thường đáp ứng với việc ngừng truyền etoposide và/hoặc liệu pháp hỗ trợ khác khi thích hợp. Khi bắt đầu lại việc truyền dịch, nên sử dụng tốc độ truyền thuốc chậm hơn. Không có ghi nhận sự hạ huyết áp chậm (delayed hypotension).

Tăng huyết áp

Trong các nghiên cứu lâm sàng liên quan đến tiêm etoposide, các đợt tăng huyết áp đã được báo cáo. Nếu tăng huyết áp có ý nghĩa lâm sàng xảy ra ở bệnh nhân dùng etoposide, nên bắt đầu điều trị hỗ trợ thích hợp.

Quá mẫn

Phản ứng phản vệ đã được báo cáo xảy ra trong hoặc ngay sau khi tiêm tĩnh mạch etoposide. Vai trò của nồng độ hoặc tốc độ truyền trong sự phát sinh phản ứng phản vệ là không chắc chắn. Huyết áp thường trở nên bình thường trong vòng vài giờ sau khi ngừng truyền. Phản ứng phản vệ có thể xảy ra với liều etoposide đầu tiên.

Phản ứng phản vệ biểu hiện là ớn lạnh, nhịp tim nhanh, co thắt phế quản, khó thở, viêm màng phổi, sốt, ngứa, tăng huyết áp hoặc hạ huyết áp, ngất, buồn nôn và nôn đã được báo cáo xảy ra ở 3% (7 trong số 245 bệnh nhân được điều trị bằng etoposide trong 7 nghiên cứu lâm sàng) của bệnh nhân được điều trị bằng etoposide. Đỏ bừng mặt được báo cáo ở 2% và phát ban da ở 3% bệnh nhân. Những phản ứng này thường đáp ứng kịp thời với việc ngừng truyền thuốc và sử dụng thuốc tăng huyết áp, corticosteroid, thuốc kháng histamin hoặc thuốc tăng thể tích khi thích hợp.

Phản ứng gây tử vong cấp tính liên quan đến co thắt phế quản đã được báo cáo với etoposide. Sau khi sự hô hấp hồi phục một cách tự phát sau khi ngừng truyền thuốc, thì vẫn có thể xảy ra ngưng thở trở lại.

Biến chứng chuyển hóa

Hội chứng ly giải khối u (đôi khi gây tử vong) đã được báo cáo sau khi sử dụng etoposide kết hợp với các loại thuốc hóa trị liệu khác.

Trẻ em

Hồ sơ an toàn giữa trẻ em và người lớn dự kiến sẽ tương tự nhau.

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Tổng liều etoposide 2,4 - 3,5 g/m² tiêm tĩnh mạch trong 3 ngày đã dẫn đến viêm niêm mạc nghiêm trọng và nhiễm độc tủy. Nhiễm toan chuyển hóa và nhiễm độc gan nặng đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng liều cao hơn liều khuyến cáo của etoposide. Không có thuốc giải độc đặc hiệu có sẵn. Do đó điều trị nên là triệu chứng và hỗ trợ, và bệnh nhân nên được theo dõi chặt chẽ. Etoposide và các chất chuyển hóa của nó không thể thẩm tách được.

12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC

Nhóm dược lý: Thuốc gây độc tế bào, alkaloid thực vật và các sản phẩm tự nhiên khác, dẫn xuất podophyllotoxin

Mã ATC: L01CB01

Cơ chế hoạt động

Tác dụng chính của etoposide dường như là ở phần cuối S và đầu G2 của chu kỳ tế bào trong các tế bào động vật có vú. Hai phản ứng phụ thuộc vào liều được ghi nhận:

- Ở nồng độ cao (10 mcg/ml trở lên), có sự phân giải tế bào ở giai đoạn gián phân;
- Ở nồng độ thấp (0,3 đến 10 mcg/ml), thuốc có tác dụng ngăn cản các tế bào đi vào giai đoạn tiền gián phân.

Thuốc không tác động tới tập hợp sợi thoi. Tác động chủ yếu ở mức độ cao phân tử của etoposide dường như là gây ra sự đứt gãy của chuỗi kép sau khi tương tác với DNA topoisomerase hoặc hình thành các gốc tự do. Etoposide đã được chứng minh có tác dụng ngăn chặn giai đoạn phân bào ở nguyên bào sợi của gà.

13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Thể tích phân bố trung bình ở trạng thái ổn định trong khoảng từ 18 đến 29 lít. Etoposide cho thấy sự thâm nhập thấp vào dịch não tủy. *In vitro*, etoposide liên kết cao với protein (97%) với protein huyết tương của người. Tỷ lệ gắn kết etoposide tương quan trực tiếp với albumin huyết thanh ở bệnh nhân ung thư và người tình nguyện bình thường. Phần không liên kết của etoposide tương quan đáng kể với bilirubin ở bệnh nhân ung thư.

Sau khi truyền tĩnh mạch, các giá trị Cmax và AUC thể hiện sự biến thiên rõ rệt ở từng bệnh nhân và giữa các bệnh nhân.

Biến đổi sinh học

Chất chuyển hóa hydroxyacid [4'-dimethyl-epipodophyllic acid-9- (4,6-O-ethylidene--D-glucopyranoside)], được hình thành bằng cách mở vòng lacton, được tìm thấy trong nước tiểu của người lớn và trẻ em. Cũng có mặt trong huyết tương người, có lẽ là đồng phân trans. Glucuronid và/hoặc sulphat liên hợp của etoposide cũng được bài tiết qua nước tiểu của con người. Ngoài ra, quá trình khử oxy của vòng dimethoxyphenol xảy ra thông qua con đường isoenzym CYP450 3A4 để tạo ra catechol tương ứng.

Thải trừ

Khi tiêm tĩnh mạch, việc sử dụng etoposide được mô tả tốt nhất là một quá trình hai pha với thời gian bán hủy trong quá trình phân bố vào khoảng 1,5 giờ và thời gian bán hủy cuối cùng trong khoảng từ 4 đến 11 giờ. Tổng giá trị thanh thải cơ thể nằm trong khoảng từ 33 đến 48 mL/phút hoặc 16 - 36 mL/phút/m² và, giống như nửa đời thải trừ cuối cùng, không phụ thuộc vào liều trong khoảng 100-600 mg/m². Sau khi tiêm tĩnh mạch etoposide được đánh dấu phóng xạ ¹⁴C

(100 đến 124 mg/m²), khả năng phục hồi các chất được đánh dấu phóng xạ trung bình trong nước tiểu là 56% (45% liều được bài tiết dưới dạng etoposide) và thu hồi các chất được đánh dấu phóng xạ trong phân là 44% liều điều trị 120 giờ.

Tuyến tính / phi tuyến tính

Độ thanh thải toàn cơ thể và nửa đời thải trừ cuối cùng không phụ thuộc vào liều trong khoảng 100 đến 600 mg/m². Trong cùng một phạm vi liều, các diện tích dưới nồng độ trong huyết tương theo thời gian (AUC) và giá trị nồng độ tối đa trong huyết tương (Cmax) tăng tuyến tính theo liều.

Suy thận

Độ thanh thải toàn cơ thể bị giảm ở bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận dùng etoposide, AUC thì tăng lên và thể tích phân bố ở trạng thái ổn định cũng cao hơn.

Suy gan

Ở những bệnh nhân ung thư trưởng thành bị rối loạn chức năng gan, độ thanh thải toàn bộ cơ thể của etoposide không giảm.

Người cao tuổi

Mặc dù sự khác biệt nhỏ về các thông số dược động học giữa bệnh nhân ≤65 tuổi và > 65 tuổi đã được quan sát, những điều này không được coi là có ý nghĩa lâm sàng.

Trẻ em

Ở trẻ em, khoảng 55% liều dùng được bài tiết qua nước tiểu dưới dạng etoposide trong 24 giờ. Độ thanh thải trung bình của etoposide là 7 đến 10 mL/phút/m² hoặc khoảng 35% tổng độ thanh thải cơ thể trong khoảng liều 80 đến 600 mg/m². Etoposide, do đó, được thải trừ bởi cả quá trình thận và ngoài thận, tức là sự trao đổi chất và bài tiết mật. Ảnh hưởng của bệnh thận lên thanh thải etoposide huyết tương không được biết đến ở trẻ em. Ở trẻ em, nồng độ SGPT tăng cao có liên quan đến việc

giảm độ thanh thải toàn bộ cơ thể. Việc sử dụng cisplatin trước đây cũng có thể dẫn đến giảm độ thanh thải toàn bộ cơ thể ở trẻ em đối với etoposide. Một mối quan hệ nghịch đảo giữa nồng độ albumin huyết tương và độ thanh thải thận etoposide được tìm thấy ở trẻ em.

Giới tính

Mặc dù sự khác biệt nhỏ về các thông số dược động học giữa các giới tính đã được quan sát, những điều này không được coi là có ý nghĩa lâm sàng.

14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:

Hộp 01 lọ 5ml

15. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC

Bảo quản

Không quá 30°C. Tránh ánh sáng.

Không để tủ lạnh hoặc đông lạnh.

Hạn dùng

Lọ chưa mở: 24 tháng kể từ ngày sản xuất

Sau khi pha loãng:

Thuốc tiêm etoposide có thể được pha loãng để tiêm bằng cách tiêm truyền tĩnh mạch bằng glucose tiêm 5% và natri clorid tiêm 0,9% để thu được dung dịch chứa 200 đến 400 mcg (0,2 đến 0,4 mg) etoposide mỗi ml (có thể xảy ra kết tủa nếu nồng độ lớn hơn 400 mcg mỗi ml). Khi pha loãng theo hướng dẫn được khuyến nghị, các dung dịch có 0,2 và 0,4 mg mỗi ml lần lượt ổn định trong 96 và 24 giờ, ở 25°C trong các vật chứa bằng thủy tinh hoặc nhựa trong điều kiện bình thường của ánh sáng huỳnh quang. Từ quan điểm vi sinh, sản phẩm nên được sử dụng ngay lập tức. Nếu không được sử dụng ngay lập tức, thời gian lưu trữ và điều kiện sử dụng trước khi sử dụng là trách nhiệm của người dùng. Không bảo quản sản phẩm pha loãng trong tủ lạnh (2-8°C) vì điều này có thể gây ra kết tủa.

Tiêu chuẩn: USP

16. TÊN, ĐỊA CHỈ CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC



VENUS REMEDIES LIMITED

Hill Top Industrial Estate, Jharmajri,

EPIP, Phase-I (Extn.), Bhatoli Kalan,

Baddi, Distt. Solan, Himachal Pradesh-173205, Ấn Độ

www.venusremedies.com

