

96/81

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu:.....

Rx PRESCRIPTION DRUG

10 BLISTERS X 10 CAPS.
(100 CAPSULES)

HYDRA Cap.
Hydroxyurea 500mg

HYDRA Cap.
Hydroxyurea 500mg

10 BLISTERS X 10 CAPS.

Manufactured by
DAEHAN newPharm
19111, Songdo 19, Incheon, Korea

HYDRA Cap.
Hydroxyurea 500mg

KGMP
APPROVED

Manufactured by
DAEHAN newPharm
19111, Songdo 19, Incheon, Korea

HYDRA Cap.
Hydroxyurea 500mg

10 BLISTERS X 10 CAPS.
(100 CAPSULES)

Rx PRESCRIPTION DRUG

CAREFULLY READ THE ACCOMPANYING
INSTRUCTIONS BEFORE USE

COMPOSITION: Each capsule contains:
Hydroxyurea.....500mg

INDICATIONS / DOSAGE & ADMINISTRATION /
CONTRA-INDICATIONS:

See the enclosed package insert before use

STORAGE:

Store at temperature below 30°C, protected from light.

HYDRA Cap.
Hydroxyurea 500mg

Visa No. :
LOT No. :
MFG Date : dd/mm/yyyy
EXP. Date : dd/mm/yyyy
SPECIFICATION: USP 32

KEEP OUT OF
REACH OF CHILDREN

Thuốc kê đơn, Viên nang HYDRA, Phòng thuốc, Uông.
Hộp chứa 100 viên nang (10 viên x 10 vỉ) Mỗi vỉ viên nang.
Hydroxyurea 500mg, Chai định, Uông công và cách dùng, Chẩn
chị định: xem tờ hướng dẫn sử dụng trong hộp. Bảo quản trong
bao bì kín ở nhiệt độ dưới 30°C, SĐK, SĐ 10, NSX, HP, xem
"Visa No., Lot No., Mfg. Date, Exp. Date" trên bao bì. Nhà sản
xuất: Dae Han New Pharm, Co., Ltd. #904-3, Songdo-ri,
Hyangju-si, Gangwon-do, Hàn Quốc. Đọc kỹ
hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Để xa tầm tay trẻ em.
Các thông tin khác xin đọc tờ hướng dẫn sử dụng.
Nhà nhập khẩu.

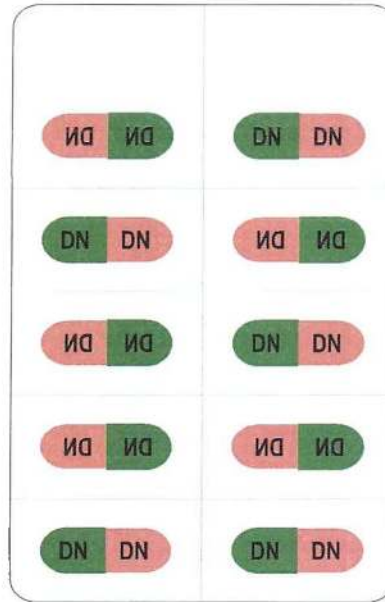
10 BLISTERS X 10 CAPS.

PHARMIX CORPORATION
PHARMIX CORPORATION



President

President. SANG KOO LEE



PHARMIX CORPORATION
PHARMIX CORPORATION


President



President. SANG KOO LEE

96/81

Rx Thuốc kê đơn

Viên nang HYDRA

MÔ TẢ:

Viên nang gelatin cứng có nắp nang màu xanh nhạt và thân nang màu hồng chứa bột trắng hoặc hơi trắng, cỡ nang số "0".

THÀNH PHẦN:

Mỗi viên nang chứa: Hydroxyurea.....500 mg

Tá dược: Lactose, Microcrystalline Cellulose, Magnesium Stearate, Capsule.

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

DƯỢC LỰC HỌC:

Cho đến nay chưa mô tả được cơ chế chính xác của hydroxyurea là có tác động chống ung thư. Tuy nhiên, một số báo cáo của các nghiên cứu khác nhau trên sự cấy mô ở chuột và người đã đưa đến một giả thuyết rằng hydroxyurea gây ức chế sự tổng hợp DNA trực tiếp bằng cách tác động như là một chất ức chế reductase ribonucleotide nhưng không làm ảnh hưởng đến sự tổng hợp acid ribonucleic hay protein. Giả thuyết này giải thích tại sao hydroxyurea có thể gây tác động quái thai trong một số trường hợp nào đó.

Người ta đã thừa nhận có ba cơ chế tác động lên sự gia tăng hiệu quả khi dùng đồng thời hydroxyurea với xạ trị trong điều trị ung thư tế bào có vảy ở đầu và cổ. Các nghiên cứu *in vitro* trên tế bào chuột túi Trung Quốc đề nghị rằng hydroxyurea (1) làm chết các tế bào giai đoạn S kháng bức xạ thông thường, và (2) giữ ổn định các tế bào khác trong chu kỳ tế bào ở giai đoạn G1 hay giai đoạn tổng hợp tiền DNA khi chúng nhạy cảm với các tác dụng của xạ trị. Cơ chế thứ ba của tác động này được rút ra dựa trên các nghiên cứu *in vitro* trên tế bào HeLa: bằng cách ức chế sự tổng hợp DNA, hydroxyurea ngăn cản quá trình hồi phục bình thường của các tế bào bị hư hại nhưng không chết được bởi xạ trị vì vậy làm giảm tỷ lệ sống của chúng; nhưng không làm thay đổi sự tổng hợp RNA và protein.

DƯỢC ĐỘNG HỌC:

Hấp thu

Hydroxyurea được hấp thu nhanh sau khi uống. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được trong vòng 1 đến 4 giờ sau một liều uống. Đã quan sát thấy AUC và nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương tăng không tương xứng với sự tăng liều dùng.

Không có dữ liệu về sự ảnh hưởng của thức ăn lên sự hấp thu của hydroxyurea.

Phân phối

Hydroxyurea phân phối nhanh và rộng khắp trong cơ thể với thể tích phân phối ước lượng xấp xỉ lượng nước toàn phần trong cơ thể.

Tỷ lệ huyết tương trên dịch cổ trướng giới hạn từ 2:1 đến 7.5:1. Hydroxyurea tập trung trong bạch cầu và hồng cầu.

Chuyển hóa

Đến 50% một liều uống bị biến đổi thông qua các con đường chuyển hóa nhưng không tiêu biểu. Trong một con đường chuyển hóa phụ, hydroxyurea có thể bị thoái biến bởi urease tiết ra từ các vi khuẩn ở ruột. Đã phát hiện thấy acid acetohydroxamic trong huyết thanh của ba bệnh nhân bị ung thư bạch cầu điều trị hydroxyurea và có thể được hình thành từ hydroxylamine là kết quả từ sự tác động của urease lên hydroxyurea.

Thải trừ

Ở người, sự bài tiết của hydroxyurea là một quá trình không tuyến tính xảy ra qua hai con đường. Một là bài hòa, có lẽ do sự chuyển hóa ở gan; hai là sự bài tiết qua thận.

CHỈ ĐỊNH:

- 1) U hắc tố, ung thư bạch cầu tủy bào mạn tính dễ kháng, ung thư tái phát, di căn, hoặc carcinom buồng trứng không mổ được.
- 2) Hydroxyurea được kết hợp với xạ trị để điều trị ung thư tế bào có vẩy (biểu mô) ở đầu và cổ, ngoại trừ ở môi.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH SỬ DỤNG:

Thuốc này chỉ dùng theo sự kê đơn của thầy thuốc.

Người lớn:

Liều dùng được dựa trên thể trọng thực tế hay thể trọng lý tưởng của bệnh nhân

1) Khối u cứng:

- Trị liệu gián đoạn: mỗi 3 ngày uống một liều 80mg/kg.
- Trị liệu liên tục: mỗi ngày uống một liều 20 ~ 30mg/kg.
- Trị liệu kết hợp: mỗi 3 ngày uống 80mg/kg. Nên dùng hydroxyurea tối thiểu 7 ngày trước khi khởi đầu xạ trị và tiếp tục dùng sau đó trong thời gian không hạn định, miễn là người bệnh được theo dõi đầy đủ và không có những phản ứng bất thường hay trầm trọng xảy ra. Thường không cần phải điều chỉnh liều xạ trị khi dùng hydroxyurea đồng thời.

2) Ung thư bạch cầu tủy bào mạn tính dễ kháng:

Cho đến khi chế độ trị liệu gián đoạn được đánh giá, khuyến nghị áp dụng phương pháp trị liệu liên tục (uống mỗi ngày một lần 20-30 mg/kg).

Trẻ em:

Do rất hiếm bị u hắc tố, ung thư bạch cầu tủy bào mạn tính dễ kháng, ung thư buồng trứng, ung thư đầu và cổ ở bệnh nhân nhi nên chưa xác minh được liều dùng cho trẻ em.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

- Bệnh nhân bị suy tủy xương rõ rệt, nghĩa là giảm bạch cầu (bạch cầu <2500) hoặc giảm tiểu cầu (<100 000).
- Bệnh nhân bị thiếu máu nặng.
- Quá mẫn với một trong các thành phần của thuốc.

CẢNH GIÁC VÀ THẬN TRỌNG:

Nên sử dụng thuốc thận trọng ở những bệnh nhân sau:

- 1) Bệnh nhân có biểu hiện suy chức năng tủy xương (Có thể xảy ra suy tủy xương, biểu hiện đầu tiên và thông thường nhất là giảm bạch cầu. Giảm tiểu cầu và thiếu máu ít xảy ra hơn).
- 2) Nên dùng hydroxyurea cẩn thận ở bệnh nhân đã được điều trị trước đó bằng xạ trị hay hóa trị ung thư độc tính tế bào.
- 3) Bệnh nhân đã từng được điều trị xạ trị có thể bị tăng nổi ban đỏ sau xạ trị.
- 4) Phải thay thế toàn bộ máu ở bệnh nhân bị thiếu máu nặng trước khi điều trị bằng hydroxyurea.
- 5) Nên dùng hydroxyurea cẩn thận ở những bệnh nhân bị rối loạn chức năng thận.
- 6) Bệnh nhân cao tuổi có thể nhạy cảm hơn với tác dụng của hydroxyurea, và có thể cần phải dùng liều thấp hơn.

[Các thận trọng chung]

- 1) Cần phải theo dõi chặt chẽ khi điều trị bằng hydroxyurea. Nên xác định tình trạng tổng thể của máu, kể cả xét nghiệm tủy xương, cũng như chức năng gan và thận trước và trong khi điều trị. Nên xác định mức độ hemoglobin, lượng bạch cầu tổng cộng, lượng tiểu cầu ít nhất một lần/tuần trong suốt thời gian điều trị bằng hydroxyurea. Nếu lượng bạch cầu giảm xuống thấp hơn 2500/mm³, hoặc lượng tiểu cầu giảm xuống thấp hơn 100000/mm³, nên ngừng trị liệu cho đến khi các giá trị trở lại mức bình thường. Nếu xảy ra thiếu máu nên

thay toàn bộ máu, không cần phải ngưng điều trị bằng hydroxyurea.

- 2) Nếu bệnh nhân muốn, hoặc không thể nuốt viên thuốc, có thể lấy bột trong nang ra cho vào một ly nước và uống ngay. Vài tá dược trơ trong nang có thể không hòa tan và nổi trên mặt nước.
- 3) Cảm giác đau hay khó chịu do viêm màng nhầy ở vị trí chiếu tia được kiểm soát bằng cách dùng thuốc gây tê tại chỗ hoặc uống thuốc giảm đau. Nếu phản ứng nặng, có thể tạm thời ngưng trị liệu bằng hydroxyurea; nếu phản ứng quá nặng, có thể cần phải kết hợp ngưng xạ trị tạm thời.

[Sử dụng trong thai kỳ]

Những thuốc có tác động trên sự tổng hợp DNA như là hydroxyurea có thể là tác nhân gây đột biến mạnh. Thấy thuốc nên cân nhắc thận trọng trước khi dùng thuốc này cho các bệnh nhân nam hoặc nữ dự tính có con.

Hydroxyurea được biết là tác nhân gây quái thai ở động vật. Vì thế, không nên dùng hydroxyurea cho những phụ nữ có thai hoặc nghi ngờ có thai trừ trường hợp thấy thuốc đã cân nhắc ích lợi của việc dùng thuốc hơn hẳn những nguy hiểm có thể có.

[Phụ nữ cho con bú]

Hydroxyurea bài tiết vào sữa người. Do khả năng có các tác dụng phụ nghiêm trọng từ hydroxyurea, nên quyết định ngưng cho con bú hoặc ngưng thuốc, nhưng phải tính đến tầm quan trọng của thuốc đối với người mẹ.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN:

1) Huyết học:

Độc tính chủ yếu của hydroxyurea là suy tủy xương. Giảm bạch cầu là biểu hiện đầu tiên thường gặp nhất của độc tính trên tủy xương. Giảm tiểu cầu và thiếu máu ít xảy ra hơn và thường xảy ra sau khi thiếu bạch cầu. Nên cẩn thận theo dõi tình trạng huyết học ở các bệnh nhân điều trị bằng hydroxyurea. Tủy xương thường hồi phục nhanh sau khi ngưng trị liệu hydroxyurea; tuy nhiên, có thể xảy ra tình trạng thiếu huyết cầu kéo dài, nhưng hiếm. Trong giai đoạn đầu trị liệu bằng hydroxyurea thường có sự tạo nguyên hồng cầu khổng lồ nhưng thường tự giới hạn, và sẽ giảm bớt khi tiếp tục trị liệu. Sự thay đổi về hình thái giống như thiếu máu ác tính, nhưng không có liên quan với sự thiếu acid folic hoặc vitamin B₁₂, nhưng sau đó không nhất thiết là sẽ bị thiếu máu. Cũng có báo cáo về sự huyết giải và giảm hàm lượng sắt trong huyết thanh. Hydroxyurea có thể làm giảm tốc độ sử dụng sắt của hồng cầu, nhưng dường như không làm thay đổi thời gian sống của hồng cầu.

2) Tác dụng trên hệ tiêu hóa:

Tác dụng phụ trên hệ tiêu hóa gồm có viêm dạ dày, buồn nôn, nôn, chán ăn, táo bón, và tiêu chảy; có thể xảy ra loét niêm mạc miệng và biểu mô đường tiêu hóa khi bị nhiễm độc hydroxyurea nặng. Các cảm giác khó chịu ở dạ dày (như là buồn nôn, nôn, chán ăn) do trị liệu phối hợp hydroxyurea và xạ trị thường giảm bớt bằng cách tạm thời ngưng dùng hydroxyurea; hiếm khi cần phải ngưng xạ trị.

3) Tác dụng trên da:

Các phản ứng trên da thường nhẹ và mất đi khi ngưng dùng thuốc: nổi vết sẩn trên da, nổi ban đỏ trên mặt, ngứa có thể xảy ra ở vài bệnh nhân. Hiếm khi xảy ra rụng tóc.

4) Các tác dụng phụ khác:

Có thể xảy ra khó tiểu tiện và các rối loạn thần kinh biểu hiện bằng nhức đầu, buồn ngủ, chóng mặt, mất định hướng, ảo giác và co giật, nhưng rất hiếm; tuy nhiên vẫn chưa xác định sự liên quan giữa các triệu chứng độc tính thần kinh này với trị liệu bằng hydroxyurea. Có thể xảy ra suy chức năng ống thận ở vài bệnh nhân được điều trị bằng hydroxyurea. Cũng có báo cáo về tình trạng tăng urê máu, tạo sỏi uric, tăng nồng độ creatinin và BUN trong huyết thanh, lưu giữ sulfobromophthalein bất thường. Cũng có thể xảy ra sốt, ớn lạnh,

tăng các enzyme gan.

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

TƯƠNG TÁC THUỐC:

- Sử dụng đồng thời với các chất gây ức chế tủy xương có thể gây suy tủy.
- Sử dụng đồng thời với clozapine có thể gây độc tính trên tủy xương.
- Sử dụng đồng thời với probenecid có thể làm giảm tác dụng của probenecid và cần phải tăng liều dùng để điều trị bệnh gút.
- Sử dụng đồng thời với các loại vaccin (virút còn sống hoặc đã chết) có thể làm tăng tính nguy hiểm của vaccin.

TÁC ĐỘNG CỦA THUỐC KHI LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC:

Không dùng thuốc này khi lái xe và vận hành máy móc.

QUÁ LIỀU:

Đã có báo cáo độc tính niêm mạc da cấp ở những bệnh nhân điều trị bằng hydroxyurea ở liều cao hơn vài lần liều điều trị. Cũng quan sát được chứng loét, đỏ tím, phù ở lòng bàn tay và lòng bàn chân, tiếp theo là tróc vảy da ở tay và chân, tăng sắc tố da toàn thân nặng, và viêm miêng.

Xử trí: Rửa dạ dày, tiếp theo là điều trị hỗ trợ cho hệ thống tim mạch và hô hấp nếu cần thiết. Về lâu dài, cần theo dõi hệ thống tạo máu, và truyền máu nếu cần thiết.

BẢO QUẢN: Bảo quản trong bao bì kín ở nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng.

HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

ĐÓNG GÓI: Hộp có 100 viên (10 vỉ x 10 viên).

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: USP 32.

Sản xuất bởi:



DAE HAN NEW PHARM. CO., LTD.
#904-3, Sangshin-ri, Hyangnam-myun,
Hwasung-si, Kyunggi-do, Hàn Quốc.

PHARMIX CORPORATION
Giám đốc Cơ sở đăng ký thuốc
PHARMIX CORPORATION

President
President. SANG KOO LEE



PHÓ CỤC TRƯỞNG
Nguyễn Văn Thanh