

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Viên nang cứng

VENUTEL-20

Viên nang cứng

VENUTEL

Viên nang cứng

VENUTEL-100

THUỐC ĐỘC

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Thông báo ngay cho bác sỹ những tác dụng không mong muốn khi sử dụng thuốc

Tờ thông tin sản phẩm này bao gồm hướng dẫn sử dụng cho thuốc có nhiều hàm lượng khác nhau.

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC:

Mỗi viên nang cứng VENUTEL-20 chứa:

Thành phần hoạt chất:

Temozolomid 20 mg.

Thành phần tá dược: Calci phosphat dibasic khan, EDTA, acid ascorbic, talc, magnesi stearat, silicon dioxyd.

Mỗi viên nang cứng VENUTEL chứa:

Thành phần hoạt chất:

Temozolomid 50 mg.

Thành phần tá dược: Calci phosphat dibasic khan, acid ascorbic, talc, magnesi stearat, silicon dioxyd.

Mỗi viên nang cứng VENUTEL-100 chứa:

Thành phần hoạt chất:

Temozolomid 100 mg.

Thành phần tá dược: Calci phosphat dibasic khan, EDTA, acid ascorbic, talc, magnesi stearat, silicon dioxyd.

2. DẠNG BÀO CHẾ:

VENUTEL-20: Viên nang cứng số 4, thân màu đỏ, nắp màu xám, bên trong chứa bột thuốc màu trắng.

VENUTEL: Viên nang cứng số 1, thân màu xanh, nắp màu cam, bên trong chứa bột thuốc màu trắng.

VENUTEL-100: Viên nang cứng số 1, thân màu vàng, nắp màu nâu đỏ, bên trong chứa bột thuốc màu trắng.

3. CHỈ ĐỊNH:

U nguyên bào thần kinh đệm đa hình (glioblastoma multiforme): Temozolomid được dùng kết hợp với xạ trị để điều trị cho người lớn mới được chẩn đoán u nguyên bào đệm đa hình. Thuốc cũng được dùng để điều trị duy trì.

U tế bào hình sao mất biệt hóa (anaplastic astrocytoma): Temozolomid được dùng để điều trị u tế bào hình sao mất biệt hóa kháng thuốc ở người lớn, giai đoạn bệnh tiến triển sau điều trị khởi đầu bằng nitrosoure và procarbazin.

4. LIỀU DÙNG - CÁCH DÙNG:

Temozolomid chỉ nên được chỉ định bởi các bác sỹ có kinh nghiệm trong việc điều trị khối u não.

Điều trị chống nôn có thể cần thiết.

Liều dùng:

U nguyên bào thần kinh đệm đa hình:

Giai đoạn phối hợp: Để phối hợp với xạ trị, liều điều trị khởi đầu là 75 mg/ m² bề mặt da/ ngày, trong 42 ngày, phối hợp với xạ trị tại chỗ (60 Gy cho làm 30 phân đoạn). Không khuyến cáo giảm liều trong giai đoạn phối hợp nhưng có thể phải tạm ngừng hoặc ngừng hẳn việc dùng thuốc nếu xuất hiện độc tính.

Nên làm xét nghiệm công thức máu trước và trong quá trình điều trị (hàng tuần) bằng temozolomid. Tiêu chí quyết định tiếp tục dùng thuốc bao gồm: Bạch cầu đa nhân trung tính tuyệt đối (ANC) > 1.500/ mm³, số lượng tiểu cầu > 100.000/ mm³ và xuất hiện độc tính không phải trên hệ tạo máu cấp độ 1 hoặc không nặng (ngoại trừ rụng tóc, buồn nôn và nôn).

Nếu đạt, nên thực hiện trị liệu bằng temozolomid liên tục hàng ngày trong 42 ngày (có thể lên tới 49 ngày).

Nên tạm ngừng điều trị bằng temozolomid nếu ANC trong khoảng 500 - 1.499/ mm³, hoặc số lượng tiểu cầu trong khoảng 10.000 - 99.000/ mm³, hoặc xuất hiện độc tính không phải trên hệ tạo máu ở cấp độ 2 (ngoại trừ rụng tóc, buồn nôn và nôn). Có thể dùng thuốc trở lại khi tất cả các tiêu chí trên đều đạt yêu cầu.

Ngừng hẳn việc dùng thuốc khi ANC < 500/ mm³, số lượng tiểu cầu < 10.000/ mm³, hoặc xuất hiện độc tính không phải trên hệ tạo máu ở cấp độ 3 và 4 (ngoại trừ rụng tóc, buồn nôn và nôn). Những bệnh nhân có bất kỳ biểu hiện độc tính nào mô tả ở trên sẽ không được dùng các chế độ trị liệu phối hợp có chứa temozolomid và không được phép áp dụng trị liệu duy trì.

Giai đoạn duy trì:

4 tuần sau khi bệnh nhân hoàn thành trị liệu phối hợp, bắt đầu tiến hành điều trị duy trì, gồm tới 6 chu trình nếu dung nạp được. Trong thời kỳ điều trị duy trì, liều temozolomid cho ngày 1 lần trong 5 ngày, tiếp theo là thời gian nghỉ thuốc 23 ngày trong 1 chu trình 28 ngày.

Chu trình 1 dùng liều khởi đầu 150 mg/ m² bề mặt da/ ngày một lần, 5 ngày liên tục, tiếp theo là thời gian nghỉ thuốc 23 ngày.

Liều của chu trình tiếp theo được xác định dựa trên độc tính của thuốc. Xét nghiệm công thức máu trước khi điều trị vào ngày 1 và vào ngày 22 (21 ngày sau khi dùng liều temozolomid đầu tiên) và sau đó theo dõi hàng tuần. Không dùng thuốc tiếp nếu không đạt tiêu chí: ANC > 1.500/ mm³, số lượng tiểu cầu > 100.000/ mm³ và xuất hiện độc tính không phải trên hệ tạo máu cấp độ 1 hoặc không nặng (ngoại trừ rụng tóc, buồn nôn và nôn).

Đối với người đạt được các tiêu chí sau chu trình 1, có thể tăng liều lên 200 mg/ m² bề mặt da/ ngày một lần, dùng 5 ngày liên tục cho chu trình 2 và duy trì mức liều này cho các chu trình tiếp theo nếu đạt tiêu chí dùng thuốc.

Đối với những bệnh nhân xuất hiện độc tính của thuốc trong chu trình 1, không nên tăng liều ở chu trình 2 cũng như các chu trình tiếp theo. Nếu có bất kỳ độc tính nào sau đây, nên giảm 50 mg/ m² cho mức liều temozolomid hàng ngày (ví dụ từ 150 mg/ m² xuống 100 mg/ m², hoặc từ 200 mg/ m² xuống 150 mg/ m²) đối với chu trình tiếp theo: ANC < 1.000/ mm³, số lượng tiểu cầu < 50.000/ mm³, hoặc xuất hiện độc tính không phải trên hệ tạo máu ở cấp độ 3 (ngoại trừ rụng tóc, buồn nôn và nôn), cần phải dựa trên mức thấp nhất của công thức máu và độc tính nặng nhất không phải trên hệ tạo máu của chu trình trước để giảm liều cho chu trình tiếp theo. Nên ngừng hẳn điều trị bằng temozolomid khi có bất kỳ tiêu chí nào sau đây: Liều giảm xuống dưới 100 mg/ m² do độc tính của thuốc ở chu trình trước, sau khi giảm liều tái xuất hiện độc tính không phải trên hệ tạo máu ở cấp độ 3 (ngoại trừ rụng tóc, buồn nôn và nôn) hoặc xuất hiện độc tính không phải trên hệ tạo máu ở cấp độ 4 (ngoại trừ rụng tóc, buồn nôn và nôn).

U tế bào hình sao mắt biêt hóa:

Liều khởi đầu: 150 mg/ m²/ ngày trong 5 ngày, lặp lại liều cách nhau 28 ngày.

Các liều tiếp theo: 100 - 200 mg/ m²/ ngày trong 5 ngày cho mỗi chu trình điều trị, dựa theo dung nạp huyết học.

ANC < 1.000/ mm³ hoặc tiểu cầu < 50.000/ mm³ vào ngày 22 hoặc ngày 29 (ngày 1 của chu trình sau): Hoãn điều trị cho tới khi ANC > 1.500/ mm³ và tiểu cầu > 100.000/ mm³; Giảm liều khoảng 50 mg/ m²/ ngày cho chu trình sau.

ANC từ 1.000 - 1.500/ mm³ hoặc tiểu cầu 50.000 - 100.000/ mm³ vào ngày 22 hoặc ngày 29 (ngày 1 của chu trình sau): Hoãn điều trị cho tới khi ANC > 1.500/ mm³ và tiểu cầu > 100.000/ mm³; Duy trì liều khởi đầu.

ANC > 1.500/ mm³ và tiểu cầu > 100.000/ mm³ vào ngày 22 hoặc ngày 29 (ngày 1 của chu trình sau): Tăng liều tới hoặc duy trì liều 200 mg/ m²/ ngày cho chu trình sau.

Có thể tiếp tục điều trị bằng temozolomid đến khi bệnh tiến triển. Đã thiết lập được chế độ điều trị bằng temozolomid lên tới 2 năm.

Đối tượng đặc biệt:

Trẻ em: Hiệu lực và tính an toàn của temozolomid đối với trẻ em chưa được thiết lập.

Người suy gan và suy thận: Sử dụng thận trọng đối với người suy gan và suy thận nặng. Đối với người suy gan nhẹ và vừa, dược động học của thuốc tương tự như người bình thường. Độ thanh thải của thuốc cũng không thay đổi trên những người có Cl_{Cr} trong khoảng 36 - 130 mL/ phút/ m².

Người cao tuổi và phụ nữ: Đối với những bệnh nhân dùng temozolomid để điều trị u tế bào hình sao mất biệt hóa, người cao tuổi và phụ nữ có nguy cơ xảy ra suy tủy cao hơn. Tuy nhiên, chưa có hướng dẫn điều chỉnh liều nào khác ngoài việc điều chỉnh liều dựa trên ANC và số lượng tiểu cầu.

Cách dùng:

Uống ngày một lần, nuốt nguyên viên với một cốc nước đầy. Nếu nang thuốc vô tình bị mở, cần hết sức thận trọng để không hít phải thuốc hoặc tiếp xúc trực tiếp với da và niêm mạc. Trong trường hợp nang thuốc bị vỡ, dùng găng tay và kính bảo hộ để tránh tiếp xúc với thuốc. Nên uống vào lúc đói để hạn chế buồn nôn và nôn. Thời điểm phù hợp để uống thuốc là trước khi đi ngủ. Có thể uống thuốc chống nôn trước hoặc ngay sau khi uống temozolomid.

Bác sĩ nên xác định ngay số lượng viên nang theo từng loại hàm lượng mà bệnh nhân sẽ phải dùng dựa trên liều thuốc đã được kê đơn (ví dụ liều 270 mg/ ngày, dùng 5 ngày sẽ được chia thành mười viên 100 mg, năm viên 50 mg và năm viên 20 mg). Mỗi loại viên được chia vào từng hộp riêng và dán nhãn phù hợp. Bệnh nhân được chỉ dẫn chi tiết về số lượng và loại viên phải uống trong từng hộp để có liều dùng đúng cho một ngày.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

Quá mẫn với temozolomid hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Quá mẫn với dacarbazin (DTIC).

Suy tủy nặng.

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:

Do độc tính của thuốc nên phải thận trọng khi tiếp xúc với thuốc và chất thải từ thuốc (bơm kim tiêm, lọ đựng...). Sử dụng găng tay, mặt nạ hoặc kính bảo hộ khi tiếp xúc với thuốc.

Để giảm thiểu nguy cơ dùng thuốc không đúng liều, bệnh nhân cần được dùng dạng bào chế phù hợp với mức liều hàng ngày và được hướng dẫn chi tiết về chế độ liều dùng.

Trên tất cả bệnh nhân sử dụng temozolomid, giảm tiểu cầu và giảm bạch cầu trung tính là các độc tính phụ thuộc liều. Giảm toàn thể huyết cầu kéo dài có thể gây ra thiếu máu bất sản, đã có báo cáo về một số trường hợp độc tính ở mức độ nguy hiểm đến tính mạng. Trên những bệnh nhân dùng temozolomid để điều trị u nguyên bào đệm thần kinh đa hình mới được chẩn đoán, bất thường về tiểu cầu ở cấp độ 3 hoặc 4, kể cả giảm tiểu cầu xảy ra ở 14% bệnh nhân và bất thường về bạch cầu trung tính ở cấp độ 3 hoặc 4, kể cả giảm bạch cầu trung tính xảy ra ở 8% bệnh nhân. Trên những bệnh nhân dùng temozolomid để điều trị u tế bào hình sao mất biệt hóa, nguy cơ giảm tiểu cầu và/ hoặc giảm bạch cầu trung tính cấp độ 4 xảy ra cao hơn đối với người cao tuổi và phụ nữ. Độc tính thường xảy ra vào cuối chu trình, bất thường số lượng tiểu cầu thường xuất hiện sau 26 ngày và bất thường bạch cầu trung tính sau 28 ngày của chu trình điều trị. Các độc tính này thường xuất hiện ở những chu trình đầu tiên, phục hồi trong vòng 14 ngày và không tích lũy. Có thể phải nhập viện, truyền máu hoặc ngừng thuốc để giải quyết nguy cơ suy tủy. Cần định kỳ kiểm tra công thức máu, điều chỉnh liều, tạm ngừng hoặc ngừng trị liệu để giảm độc tính của thuốc.

Tổn thương gan, bao gồm suy gan gây tử vong, đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị với temozolomid. Xét nghiệm chức năng gan cơ bản nên được thực hiện trước khi bắt đầu điều trị. Nếu bất thường, bác sĩ nên đánh giá các lợi ích/ nguy cơ (bao gồm tiềm năng suy gan gây tử vong) trước khi bắt đầu temozolomid. Đối với bệnh nhân trong chu trình điều trị 42 ngày, xét nghiệm chức năng gan nên được lặp lại ở giữa chu trình. Đối với tất cả các bệnh nhân, xét

nghiệm chức năng gan nên được kiểm tra sau mỗi chu trình điều trị. Đối với bệnh nhân có bất thường chức năng gan đáng kể, bác sĩ nên đánh giá các lợi ích/ nguy cơ để tiếp tục điều trị. Độc gan có thể xảy ra sau vài tuần hoặc nhiều hơn sau lần điều trị cuối cùng với temozolomid. Đã có báo cáo về một số trường hợp hiếm gặp hội chứng loạn sản tủy và u ác tính thứ phát, bao gồm ca bạch cầu cấp dòng tủy.

Có thể gặp viêm phổi do *Pneumocystis jirovecii* (*Pneumocystis carinii*), nguy cơ gia tăng khi chế độ điều trị có chứa corticoid hoặc khi dùng thuốc dài ngày. Giám sát chặt chẽ khả năng viêm phổi do *Pneumocystis jirovecii* (*Pneumocystis carinii*) trên tất cả bệnh nhân. Cần phải điều trị dự phòng viêm phổi do *Pneumocystis jirovecii* ở những bệnh nhân xạ trị kết hợp với phác đồ dùng temozolomid 42 ngày; tiếp tục dự phòng trên những bệnh nhân bị giảm lympho bào cho đến khi cải thiện (cấp độ 1 hoặc hơn).

Đã có báo cáo về khả năng tái hoạt động của viêm gan virus B hoặc nhiễm *cytomegalovirus* có thể gây tử vong trên người dùng temozolomid để điều trị u nguyên bào thần kinh đệm. Cần sàng lọc viêm gan và dùng thuốc kháng virus điều trị dự phòng cho bệnh nhân dùng temozolomid.

Sử dụng thận trọng trên những người suy gan và suy thận nặng. Hiệu lực và tính an toàn của temozolomid đối với trẻ em chưa được thiết lập.

Buồn nôn và nôn rất thường xuất hiện khi điều trị với temozolomid. Điều trị chống nôn có thể dùng trước hoặc ngay sau khi dùng temozolomid.

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

Phụ nữ có thai:

Không có dữ liệu ở phụ nữ có thai. Trong các nghiên cứu tiền lâm sàng ở chuột nhắt và thỏ nuôi 150 mg/ m² TMZ, có gây quái thai và/ hoặc độc tính ở thai nhi của vật thí nghiệm đã được chứng minh. Không nên dùng temozolomid cho phụ nữ mang thai. Nếu sử dụng trong thời gian mang thai phải được xem xét, bệnh nhân nên được biết về nguy cơ tiềm ẩn đối với thai nhi.

Phụ nữ cho con bú:

Không rõ temozolomid có phân bố vào sữa mẹ hay không. Không nên cho con bú trong thời gian dùng thuốc vì khả năng nguy cơ trên nữ nhi.

Phụ nữ trong độ tuổi sinh sản:

Phụ nữ trong độ tuổi sinh sản được khuyến nên sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả để tránh mang thai khi đang sử dụng temozolomid.

Bệnh nhân cao tuổi (> 70 tuổi):

Bệnh nhân cao tuổi có thể có nguy cơ giảm bạch cầu trung tính và giảm tiểu cầu cao hơn so với bệnh nhân trẻ tuổi. Do đó, cần thận trọng khi dùng temozolomid ở bệnh nhân cao tuổi.

Bệnh nhân nam:

Bệnh nhân nam điều trị với temozolomid được khuyến cáo không nên có con trong vòng 6 tháng kể từ liều temozolomid cuối cùng và nên tìm kiếm tư vấn về việc bảo quản tinh trùng trước khi điều trị.

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

Temozolomid có ảnh hưởng nhẹ đến khả năng lái xe và sử dụng máy móc do có thể gây mệt mỏi và buồn ngủ.

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC:

Tương tác:

Dùng chung temozolomid với ranitidin không dẫn đến sự thay đổi trong mức độ hấp thu của temozolomid hoặc sự phơi nhiễm với chất chuyển hóa có hoạt tính của nó, monomethyl triazenoimidazol cacboxamit (MTIC).

Sử dụng chung temozolomid với thức ăn làm giảm 33% trong C_{max} và giảm 9% diện tích dưới đường cong (AUC). Do không thể loại trừ sự thay đổi trên có thể có ý nghĩa lâm sàng, temozolomid không nên dùng cùng với thức ăn.

Dùng chung với dexamethason, prochlorperazin, phenytoin, carbamazepin, ondansetron, chất đối kháng thụ thể H₂, hoặc phenobarbital không làm thay đổi thành phần của temozolomid. Dùng chung với acid valproic có thể giảm nhẹ thành phần temozolomid.

Temozolomid có thể làm tăng nồng độ/ tác dụng của natalizumab, vắc xin sống. Tránh phối hợp temozolomid với natalizumab, vắc xin sống. Tránh phối hợp các thuốc gây độc tế bào (trong đó có temozolomid) với clozapin do gia tăng nguy cơ mất bạch cầu hạt. Valproat làm tăng nồng độ huyết tương của temozolomid. Trastuzumab cũng có thể làm tăng nồng độ/ tác dụng của temozolomid.

Temozolomid có thể làm giảm nồng độ/ tác dụng của vắc xin bất hoạt. Echinacea làm giảm nồng độ/tác dụng của temozolomid. Temozolomid và chất chuyển hóa MTIC chỉ chuyển hóa tối thiểu qua isoenzym gan. Chưa rõ khả năng tương tác dược động học của các thuốc có tác động đến enzym chuyển hóa ở gan với temozolomid. Chưa rõ ảnh hưởng của carbamazepin và cotrimoxazol đến độ thanh thải của temozolomid, tuy nhiên nên lưu ý khả năng tăng độc tính huyết học (ví dụ thiếu máu bất sản).

Sử dụng temozolomid phối hợp với chất ức chế tùy khác có thể làm tăng khả năng suy tủy.

Trẻ em: Nghiên cứu tương tác chỉ được thực hiện ở người lớn.

Tương kỵ: Không áp dụng.

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC:

Dữ liệu thu được từ các thử nghiệm lâm sàng:

Ở bệnh nhân điều trị với temozolomid, dù kết hợp với xạ trị hay là liệu pháp đơn trị liệu ở bệnh nhân mới được chẩn đoán nguyên bào thần kinh đệm đa hình, hoặc khi đơn trị liệu ở bệnh nhân u thần kinh đệm tái phát hoặc tiến triển, đã có báo cáo về các tác dụng không mong muốn rất thường gặp như: Buồn nôn, nôn, táo bón, chán ăn, đau đầu và mệt mỏi.

Báo cáo về co giật rất thường gặp ở bệnh nhân được chẩn đoán u nguyên bào thần kinh đệm đa hình mới mắc khi dùng liệu pháp đơn trị liệu, và báo cáo về phát ban rất thường gặp ở bệnh nhân được chẩn đoán u nguyên bào thần kinh đệm đa hình mới mắc khi dùng temozolomid kết hợp xạ trị cũng như liệu pháp đơn trị liệu, và thường gặp ở bệnh nhân u thần kinh đệm tái phát. Hầu hết các tác dụng không mong muốn về huyết học được báo cáo thường gặp và rất thường gặp ở cả 2 chỉ định (bảng 1 và 2), tần suất xuất hiện độ 3 - 4 ở phòng thí nghiệm được trình bày ở dưới mỗi bảng.

Các tác dụng không mong muốn được phân theo hệ cơ quan và tần suất gặp phải. Các tần suất gặp phải được quy ước như sau: Rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100$ và $< 1/10$), ít gặp ($\geq 1/1.000$ và $< 1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ và $< 1/1.000$), rất hiếm gặp ($< 1/10.000$). Trong mỗi nhóm tần suất xảy ra, các tác dụng không mong muốn được liệt kê theo mức độ nghiêm trọng giảm dần.

Được chẩn đoán u nguyên bào thần kinh đệm đa hình mới mắc:

Bảng 1 đưa ra các tác dụng không mong muốn nổi bật ở bệnh nhân được chẩn đoán u nguyên bào thần kinh đệm đa hình mới mắc trong suốt quá trình điều trị bằng temozolomid kết hợp xạ trị và khi dùng liệu pháp đơn trị liệu.

Bảng 1. Các biến cố nổi bật gặp phải ở bệnh nhân được chẩn đoán u nguyên bào thần kinh đệm đa hình mới mắc khi điều trị bằng temozolomid kết hợp xạ trị hoặc temozolomid đơn trị liệu		
Hệ cơ quan	Temozolomid kết hợp xạ trị n = 288*	Temozolomid đơn trị liệu n = 224
Nhiễm trùng và ký sinh trùng		
Thường gặp	Nhiễm trùng, <i>Herpes simplex</i> , nhiễm trùng vết mổ, viêm hầu, nhiễm candida miệng	Nhiễm trùng, nhiễm candida miệng
Ít gặp		<i>Herpes simplex</i> , <i>Herpes zoster</i> , triệu chứng giống cúm
Rối loạn máu và hệ bạch huyết		
Thường gặp	Giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu lympho, giảm bạch cầu	Sốt giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu, thiếu máu, giảm bạch cầu
Ít gặp	Sốt giảm bạch cầu trung tính, thiếu máu	Giảm bạch cầu lympho, chàm xuất huyết

Rối loạn nội tiết		
Ít gặp	Hội chứng Cushing	Hội chứng Cushing
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng		
Rất thường gặp	Chán ăn	Chán ăn
Thường gặp	Tăng glucose huyết, giảm cân	Giảm cân
Ít gặp	Hạ kali huyết, tăng phosphatase kiềm, tăng cân	Tăng glucose huyết, tăng cân
Rối loạn tâm thần		
Thường gặp	Lo lắng, rối loạn cảm xúc, mất ngủ	Lo lắng, trầm cảm, rối loạn cảm xúc, mất ngủ
Ít gặp	Kích động, thờ ơ, rối loạn hành vi, trầm cảm, ảo giác	Ảo giác, hay quên
Rối loạn hệ thần kinh		
Rất thường gặp	Đau đầu	Co giật, đau đầu
Thường gặp	Co giật, giảm ý thức, buồn ngủ, mất khả năng nói, giảm thăng bằng, chóng mặt, lú lẫn, suy giảm trí nhớ, giảm tập trung, bệnh thần kinh, dị cảm, rối loạn lời nói, run	Liệt nửa người, mất khả năng nói, giảm thăng bằng, buồn ngủ, lú lẫn, chóng mặt, suy giảm trí nhớ, giảm tập trung, bất lực ngôn ngữ, rối loạn thần kinh (NOS), bệnh thần kinh ngoại biên, dị cảm, rối loạn lời nói
Ít gặp	Trạng thái động kinh, rối loạn ngoại tháp, liệt nửa người, mất điều hòa, suy giảm nhận thức, bất lực ngôn ngữ, dáng đi bất thường, tăng cảm giác, giảm cảm giác, rối loạn thần kinh (NOS), bệnh thần kinh ngoại biên	Liệt nửa người, mất điều hòa, phối hợp bất thường, dáng đi bất thường, tăng cảm giác, rối loạn cảm giác
Các bệnh về mắt		
Thường gặp	Mờ mắt	Khuyết tật thị giác, mờ mắt, nhìn đôi
Ít gặp	Bán manh, giảm thị lực, rối loạn thị giác, khuyết tật thị giác, đau mắt	Giảm thị lực, khô mắt, đau mắt
Tai và mê nhĩ		
Thường gặp	Suy giảm thính giác	Suy giảm thính giác, ù tai
Ít gặp	Viêm tai giữa, ù tai, tăng thính, đau tai	Điếc, chóng mặt, đau tai
Rối loạn tim mạch		
Ít gặp	Đánh trống ngực	
Rối loạn mạch		
Thường gặp	Xuất huyết, phù nề, phù nề chân	Xuất huyết, huyết khối tĩnh mạch sâu, phù nề chân
Ít gặp	Xuất huyết não, tăng huyết áp	Thuyên tắc phổi, phù, phù ngoại vi
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất		
Thường gặp	Khó thở, ho	Khó thở, ho
Ít gặp	Viêm phổi, nhiễm trùng đường hô hấp trên, ngạt mũi	Viêm phổi, viêm xoang, nhiễm trùng đường hô hấp trên, viêm phế quản
Rối loạn tiêu hóa		
Rất thường gặp	Táo bón, buồn nôn, nôn	Táo bón, buồn nôn, nôn
Thường gặp	Viêm miệng, tiêu chảy, đau bụng,	Viêm miệng, tiêu chảy, khó tiêu,

	khó tiêu, khó nuốt	khó nuốt, khô miệng
Ít gặp		Đầy bụng, đại tiện không kiểm soát, rối loạn dạ dày - ruột (NOS), viêm dạ dày - ruột, trĩ
Rối loạn da và mô dưới da		
Rất thường gặp	Phát ban, rụng tóc	Phát ban, rụng tóc
Thường gặp	Viêm da, khô da, ban đỏ, ngứa	Khô da, ngứa
Ít gặp	Tróc da, nhạy cảm với ánh sáng, bất thường sắc tố	Ban đỏ, bất thường sắc tố, tăng tiết mồ hôi
Rối loạn cơ xương và mô liên kết		
Thường gặp	Yếu cơ, đau khớp	Yếu cơ, đau khớp, đau cơ - xương, đau cơ
Ít gặp	Viêm cơ, đau lưng, đau cơ - xương, đau cơ	Viêm cơ, đau lưng
Rối loạn thận - tiết niệu		
Thường gặp	Tiểu nhiều, tiểu không tự chủ	Tiểu không tự chủ
Ít gặp		Tiểu khó
Rối loạn hệ sinh sản và rối loạn ở vú		
Ít gặp	Liệt dương	Xuất huyết âm đạo, rong kinh, vô kinh, viêm âm đạo, đau vú
Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ dùng thuốc		
Rất thường gặp	Mệt mỏi	Mệt mỏi
Thường gặp	Phản ứng dị ứng, sốt, tổn thương do phóng xạ, phù mắt, đau, rối loạn vị giác	Phản ứng dị ứng, sốt, tổn thương do phóng xạ, đau, rối loạn vị giác
Ít gặp	Suy nhược, đỏ bừng mặt, nóng bừng, tình trạng nặng thêm, rét run, đổi màu lưỡi, rối loạn khứu giác, khát	Suy nhược, phù mắt, đau, tình trạng nặng thêm, rét run, bệnh về răng
Xét nghiệm		
Thường gặp	Tăng ALT	Tăng ALT
Ít gặp	Tăng enzym gan, tăng gamma GT, tăng AST	

* Bệnh nhân được lựa chọn ngẫu nhiên từ những người xạ trị, dùng temozolomid kết hợp xạ trị.

Kết quả thí nghiệm:

Sự ức chế tùy (giảm bạch cầu đa nhân trung tính và giảm tiểu cầu), đã được biết đến liều giới hạn gây độc cho hầu hết các tác nhân gây độc tế bào, bao gồm cả temozolomid. Khi các thí nghiệm bất thường và biến cố bất lợi được kết hợp đồng thời với phác đồ đơn trị liệu, các bất thường bạch cầu độ 3 hoặc độ 4 bao gồm hiện tượng giảm bạch cầu trung tính quan sát thấy trên 8% bệnh nhân. Bất thường tiểu cầu độ 3 hoặc độ 4, bao gồm hiện tượng giảm tiểu cầu quan sát thấy trên 14% bệnh nhân dùng temozolomid.

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

Trong các thử nghiệm lâm sàng, các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất liên quan đến các rối loạn dạ dày - ruột, đặc biệt là buồn nôn (43%) và nôn (36%). Những hiện tượng này thường ở mức độ 1 hoặc 2 (nôn 0 - 5 lần/ 24 giờ) và có thể tự điều chỉnh hoặc kiểm soát bằng thuốc chống nôn. Tỷ lệ gặp hiện tượng buồn nôn và nôn nghiêm trọng là 4%.

Bảng 2. Các tác dụng không mong muốn xảy ra ở bệnh nhân u thần kinh đệm ác tính tái phát hoặc tiến triển:		
Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng		
Hiếm gặp	Nhiễm khuẩn cơ hội, bao gồm viêm phổi do <i>Pneumocystis jirovecii</i>	
Rối loạn máu và hệ bạch huyết		
Rất thường gặp	Giảm bạch cầu trung tính (độ 3 - 4), giảm tiểu cầu (độ 3 - 4)	
Ít gặp	Giảm ba dòng tế bào, thiếu máu (độ 3 - 4), giảm bạch cầu	

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	
Rất thường gặp	Chán ăn
Thường gặp	Giảm cân
Rối loạn hệ thần kinh	
Rất thường gặp	Đau đầu
Thường gặp	Buồn ngủ, chóng mặt, dị cảm
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	
Thường gặp	Khó thở
Rối loạn tiêu hóa	
Rất thường gặp	Buồn nôn, nôn, táo bón
Thường gặp	Tiêu chảy, đau bụng, khó tiêu
Rối loạn da và mô mềm	
Thường gặp	Phát ban, ngứa, rụng tóc
Rất hiếm gặp	Hồng ban đa dạng, đỏ da toàn thân, nổi mào đay, phát ban
Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ dùng thuốc	
Rất thường gặp	Mệt mỏi
Thường gặp	Sốt, suy nhược, rét run, khó ở, đau, mất vị giác
Rất hiếm gặp	Phản ứng dị ứng, bao gồm phản vệ, phù mạch

Các kết quả thí nghiệm:

Giảm bạch cầu trung tính hoặc giảm tiểu cầu độ 3 hoặc 4 đã xảy ra tương ứng ở 19% và 17% bệnh nhân được điều trị u thần kinh đệm ác tính. Điều này đã dẫn đến phải nhập viện và/ hoặc ngưng điều trị với temozolomid tương ứng 8% và 4% bệnh nhân. Tác dụng ức chế tủy xương có thể dự đoán được (thường trong vòng vài chu kỳ đầu, giảm thấp nhất vào giữa ngày 21 và ngày 28), và hồi phục nhanh, thường trong vòng 1 - 2 tuần. Không có báo cáo về sự ức chế tủy xương có tích lũy. Giảm tiểu cầu có thể làm tăng nguy cơ chảy máu, và giảm bạch cầu trung tính và bạch cầu có thể làm tăng nguy cơ nhiễm trùng.

Giới tính:

Một phân tích dược động học dân số của thử nghiệm lâm sàng gồm 101 nữ và 169 nam có số lượng bạch cầu thấp nhất và 110 nữ và 174 nam có số lượng tiểu cầu thấp nhất. Nhóm giảm bạch cầu trung tính độ 4 chiếm tỷ lệ cao hơn ($ANC < 0,5 \times 10^9/L$), 12% so với 5%, và giảm tiểu cầu ($< 20 \times 10^9/L$), 9% so với 3% tương ứng ở phụ nữ và nam giới trong chu kỳ đầu tiên của liệu pháp. Trong tập dữ liệu của 400 bệnh nhân bị u thần kinh đệm tái phát, giảm bạch cầu trung tính độ 4 xuất hiện ở 8% bệnh nhân nữ và 4% bệnh nhân nam; giảm tiểu cầu độ 4 xuất hiện ở 8% bệnh nhân và 3% bệnh nhân nam trong chu kỳ đầu tiên của liệu pháp. Trong 1 nghiên cứu với 288 đối tượng được chẩn đoán u nguyên bào thần kinh đệm nguyên phát mới mắc, giảm bạch cầu trung tính độ 4 xuất hiện ở 3% bệnh nhân nữ và 0% ở bệnh nhân nam; Giảm tiểu cầu độ 4 ở 1% nữ giới và 0% bệnh nhân nam trong chu kỳ đầu tiên của liệu pháp.

Đối tượng trẻ em:

Temozolomid đã được nghiên cứu trên đối tượng trẻ em (từ 3 - 18 tuổi) bị u thần kinh đệm thân não tái phát hoặc u bào hình sao tái phát nặng hơn, với liệu trình điều trị hàng ngày trong 5 ngày mỗi 28 ngày. Mặc dù dữ liệu còn hạn chế, sự dung nạp ở trẻ em được dự đoán là tương tự như ở người lớn. Sự an toàn của temozolomid ở đối tượng trẻ em dưới 3 tuổi chưa được xác định.

Dữ liệu sau khi đưa thuốc ra thị trường:

Bảng bên dưới bổ sung các tác dụng không mong muốn được xác định từ dữ liệu sau khi đưa thuốc ra thị trường:

Bảng 3. Tóm tắt các biến cố được báo cáo khi sử dụng temozolomid từ dữ liệu sau khi đưa thuốc ra thị trường	
Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng	
Ít gặp	Nhiễm cytomegalovirus, tái phát nhiễm trùng như cytomegalovirus, virus viêm gan B ⁺
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	
Rất hiếm gặp	Giảm ba dòng tế bào kéo dài, suy tủy xương ⁺
U lạnh tính, ác tính và không xác định	

Rất hiếm gặp	Hội chứng loạn sản tủy, ác tính thứ phát, bao gồm bệnh bạch cầu tủy
Rối loạn nội tiết*	
Ít gặp	Đái tháo nhạt
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	
Rất hiếm gặp	Viêm phổi kẽ/ viêm phổi, xơ phổi, suy hô hấp ⁺
Rối loạn gan - mật	
Thường gặp	Tăng enzym gan
Ít gặp	Tăng bilirubin huyết, ứ mật, viêm gan, tổn thương gan, suy gan ⁺
Rối loạn da và mô mềm	
Rất hiếm gặp	Hoại tử thượng bì nhiễm độc, hội chứng Stevens-Johnsons

⁺ Bao gồm cả các trường hợp tử vong.

* Tần suất được xác định dựa vào các thử nghiệm lâm sàng có liên quan.

Hướng dẫn cách xử trí ADR:

Có khả năng gặp nhiễm khuẩn cơ hội như viêm phổi do *Pneumocystis jirovecii* (*Pneumocystis carinii*) trên bệnh nhân điều trị bằng temozolomid. Nguy cơ càng cao khi thời gian điều trị càng kéo dài. Cần điều trị dự phòng (ví dụ dùng pentamidin dạng hít hoặc co-trimoxazol theo đường uống) cho tất cả bệnh nhân dùng phác đồ temozolomid 42 ngày kết hợp với xạ trị. Trên những bệnh nhân có hiện tượng giảm lympho bào trong giai đoạn điều trị phối hợp, cần phải điều trị dự phòng cho đến khi phục hồi. Phải giám sát chặt chẽ nguy cơ viêm phổi do *Pneumocystis jirovecii* (*Pneumocystis carinii*) đối với tất cả bệnh nhân dùng temozolomid, đặc biệt là những người có dùng kết hợp corticoid.

Có thể dùng thuốc chống nôn để giảm bớt triệu chứng buồn nôn, nôn.

Thuốc có thể gây ra các tác dụng không mong muốn khác. Cần theo dõi chặt chẽ và khuyến cáo bệnh nhân thông báo cho bác sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:

Liều 500, 750, 1.000, và 1.250 mg/ m² (tổng liều mỗi chu trình cho 5 ngày) đã được đánh giá lâm sàng ở bệnh nhân. Độc tính giới hạn liều là độc tính huyết học và đã được báo cáo với bất kỳ liều nào nhưng có thể sẽ nghiêm trọng hơn ở liều cao. Liều 10.000 mg (tổng liều trong một chu trình, cho 5 ngày) đã được sử dụng bởi một bệnh nhân và các tác dụng không mong muốn được báo cáo là giảm toàn thể huyết cầu, sốt, suy đa phủ tạng và tử vong. Đã có báo cáo ức chế tủy xương, có hoặc không có nhiễm trùng, một số trường hợp nghiêm trọng, kéo dài và dẫn đến tử vong ở bệnh nhân sử dụng liều khuyến cáo hơn 5 ngày điều trị (lên đến 64 ngày). Trong trường hợp quá liều, cần xét nghiệm huyết học và điều trị hỗ trợ.

12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc chống ung thư. **Mã ATC:** L01AX03.

Temozolomid là thuốc chống ung thư, dẫn xuất từ imidazotetrazin. Temozolomid là một tiền dược không có tác dụng dược lý cho tới khi bị thủy phân *in vivo* thành chất chuyển hóa có hoạt tính của temozolomid là 5-(3-methyltriazin-1-yl)imidazol-4-carboxamid (MTIC) tác dụng lên nhiều pha của chu kỳ tế bào. MTIC gây độc tế bào theo cơ chế của tác nhân alkyl hóa, tại vị trí O⁶ và N⁷ của guanin trong ADN.

13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu:

Temozolomid hấp thu nhanh và hoàn toàn qua đường tiêu hóa, sinh khả dụng theo đường uống xấp xỉ 100%. Thuốc đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương trong vòng 1 giờ sau khi uống. Thức ăn làm giảm tốc độ và mức độ hấp thu.

Phân bố:

Thể tích phân bố của thuốc mẹ là 0,4 L/ kg, tỷ lệ gắn kết với protein huyết tương khoảng 15%. Thuốc xâm nhập tốt qua hàng rào máu não nhưng chưa rõ có phân bố vào sữa mẹ hay không.

Chuyển hóa:

Temozolomid là tiền dược, được biến đổi nhanh nhờ quá trình thủy phân không thông qua enzym tại pH sinh lý thành MTIC. Sau đó, MTIC được thủy phân tiếp thành 5-amino- imidazol-

4-carboxamid (AIC) và chuyển thành methyl hydrazin. Cytocrom P₄₅₀ có vai trò không đáng kể trong quá trình chuyển hóa của temozolomid và MTIC.

Thải trừ:

Sau 7 ngày, khoảng 38% liều dùng được thải trừ, chủ yếu qua nước tiểu và khoảng dưới 1% qua phân. Thời gian bán thải của temozolomid khoảng 1,8 giờ; thời gian bán thải biểu kiến của các chất chuyển hóa MTIC và AIC lần lượt là 2,1 và 2,6 giờ.

Dược động học của thuốc trên người suy gan mức độ nhẹ và vừa tương tự như người có chức năng gan bình thường. Độ thanh thải của temozolomid không bị thay đổi trên những người có Cl_{Cr} trong khoảng 36 - 130 mL/ phút/ m². Chưa có nghiên cứu dược động học của temozolomid trên người suy thận nặng (Cl_{Cr} < 36 mL/ phút/ m²) và trên bệnh nhân thâm tách.

14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:

VENUTEL-20: Hộp 3 vỉ x 10 viên.

VENUTEL: Hộp 2 vỉ x 7 viên.

VENUTEL-100: Hộp 3 vỉ x 10 viên.

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

Điều kiện bảo quản: Nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30°C.

Hạn dùng của thuốc: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc: TCCS.

16. TÊN, ĐỊA CHỈ VÀ BIỂU TƯỢNG CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT:

Sản xuất tại:



DAVIPHARM

**CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM ĐẠT VI PHÚ
(DAVIPHARM)**

Lô M7A, Đường D17, Khu Công nghiệp Mỹ Phước 1, Phường Thới Hòa, Thị xã Bến Cát, Tỉnh Bình Dương, Việt Nam

Tel: 0274.3567.687

Fax: 0274.3567.688

17. NGÀY XEM XÉT SỬA ĐỔI, CẬP NHẬT LẠI NỘI DUNG HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC: 19/07/2019

Tên sản phẩm:	VENUTEL
Mã số toa:	0297.T1
Kiểm soát sửa đổi:	- Thay đổi mẫu nhãn, tờ HDSĐ theo công văn 12053/QLD-ĐK ngày 17/07/2019 của Cục QLD
Nhân viên thiết kế:	