

MẪU NHÃN



Rx Thuốc bán theo đơn

Etoposid
BIDIPHAR
Etoposid 100 mg/5 ml

Dung dịch đậm đặc để pha truyền tĩnh mạch

CTY CP DƯỢC - TTBYT BÌNH ĐỊNH

Số lô SX: :
HD :


Etoposid 100 mg/5 ml

Etoposid
BIDIPHAR

Rx Thuốc bán theo đơn

Etoposid
BIDIPHAR
Etoposid 100 mg/5 ml

Hộp 1 lọ 5 ml
Dung dịch đậm đặc để pha truyền tĩnh mạch



THÀNH PHẦN:
Mỗi lọ chứa:
Etoposid..... 100 mg
Tá dược vđ..... 5 ml

CHỈ ĐỊNH, CHỐNG CHỈ ĐỊNH, CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG & CÁC THÔNG TIN KHÁC: Xem tờ hướng dẫn sử dụng bên trong hộp.

BẢO QUẢN:
Nơi khô, nhiệt độ không quá 30°C, tránh ánh sáng.


Để xa tầm tay trẻ em
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Sản xuất tại:
CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC TRANG THIẾT BỊ Y TẾ BÌNH ĐỊNH (BIDIPHAR)
498 Nguyễn Thái Học, Phường Quang Trung, Thành phố Quy Nhơn, Bình Định, Việt Nam

Rx Prescription drug

Etoposid
BIDIPHAR
Etoposide 100 mg/5 ml

Box of 01 vial x 5 ml
Concentrated solution for intravenous infusion



COMPOSITION:
Each vial contains:
Etoposide..... 100 mg
Excipients q.s to 5 ml

INDICATIONS, CONTRA-INDICATIONS, ADMINISTRATION, DOSAGE & OTHER INFORMATION:
See the enclosed leaflet in box.

STORAGE:
In dry place, temperature not exceeding 30°C, protected from light.

Keep out of reach of children
Read carefully the leaflet before use

mã số, mã vạch

Manufactured by:
BINH DINH PHARMACEUTICAL AND MEDICAL EQUIPMENT JOINT STOCK COMPANY
498 Nguyễn Thái Học Street, Quang Trung Ward, Quy Nhơn City, Binh Dinh Province, Viet Nam

SDK:
Số lô SX:
Ngày SX:
HD :

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT
Lần đầu: 22-02-2018

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC CHO CÁN BỘ Y TẾ

R_x - Thuốc bán theo đơn

ETOPOSID BIDIPHAR

Dung dịch đậm đặc để pha truyền tĩnh mạch

1. Thành phần: Mỗi lọ 5ml chứa:

Etoposid 100 mg

Tá dược vđ 5 ml

(Tá dược: Alcol benzylic (150 mg), Ethanol tuyệt đối, PEG 300, Polysorbat 80, Acid citric khan)

2. Dạng bào chế: Dung dịch đậm đặc để pha truyền tĩnh mạch.

3. Dược lực học và dược động học:

3.1 Dược lực học:

Nhóm dược lý: Thuốc chống ung thư (dẫn chất podophylotoxin).

Mã ATC: L01CB01.

Dược lý và cơ chế tác dụng:

Etoposid có tác dụng làm ngừng giai đoạn trung kỳ trên nguyên bào sợi của gà con, nhưng tác dụng chính của nó ở các tế bào động vật có vú là ở giai đoạn G2. Có 2 đáp ứng khác nhau tùy theo liều. Ở nồng độ cao ($\geq 10 \mu\text{g/ml}$) *in vitro*, các tế bào tham gia quá trình phân bào bị phân giải. Ở nồng độ thấp (0,3 - 10 $\mu\text{g/ml}$) các tế bào bị ức chế ở giai đoạn tiền kỳ. Thuốc không ức chế tập hợp sợi thoi. Tác dụng chủ yếu của etoposid ở mức đại phân tử là làm gãy chuỗi DNA do tương tác với DNA topoisomerase II hoặc tạo thành các gốc tự do.

3.2 Dược động học:

Thuốc được phân bố nhanh qua đường truyền tĩnh mạch và nồng độ trong huyết tương giảm theo 2 pha với nửa đời phân bố khoảng 1,5 giờ và nửa đời thải trừ cuối cùng là 3 - 19 giờ. Thể tích phân bố trung bình ở giai đoạn ổn định giảm xuống từ 18 - 29 lít hay từ 7 - 17 lít/m² ở người lớn và 5 - 10 lít/m² ở trẻ em. Thuốc qua hàng rào máu - não rất ít với nồng độ ở dịch não tủy bằng 1 - 10% nồng độ thuốc trong huyết tương. Nồng độ thuốc trong phổi bình thường cao hơn trong trường hợp phổi bị di căn và tại khối u nguyên phát bằng tại mô bình thường của cơ tử cung. Thuốc liên kết chặt chẽ với protein huyết tương, khoảng 94 - 97% *in vitro* và được chuyển hoá ở gan thành dẫn chất hydroxy acid và cislacton. Etoposid bài xuất theo nước tiểu và phân dưới dạng nguyên vẹn và các chất chuyển hóa. Khoảng 45% lượng thuốc được bài xuất qua nước tiểu trong 72 giờ, trong đó 2/3 ở dạng không biến đổi; 16% lượng thuốc được bài tiết theo phân và 6% hoặc ít hơn được bài tiết qua mắt.

4. Quy cách đóng gói: Hộp 1 lọ 5 ml.

5. Chỉ định:

Etoposid được chỉ định để điều trị:

- Ung thư tinh hoàn trong liệu pháp kết hợp với các tác nhân hóa trị liệu khác.

- Ung thư phổi tế bào nhỏ trong liệu pháp kết hợp với các tác nhân hóa trị liệu khác.

- Bệnh bạch cầu nguyên bào đơn nhân (AML M5) và bệnh bạch cầu nguyên tủy bào đơn nhân ác tính (AML M4) khi liệu pháp điều trị chuẩn thất bại (liệu pháp kết hợp với các tác nhân hóa trị liệu khác).

6. Liều dùng và cách dùng:

6.1. Liều dùng

- Liều thông thường của etoposid trong liệu pháp kết hợp với các tác nhân hóa trị liệu khác, dao động từ 100 - 120 mg/m²/ngày thông qua truyền tĩnh mạch liên tục hơn 30 phút (không quá 2 giờ) trong 3 - 5 ngày, tiếp đó ngừng điều trị trong 10 - 20 ngày.

- Thông thường, cần tiến hành 3 đến 4 chu kỳ hoá trị liệu. Liều dùng và số lượng chu kỳ điều trị phải được điều chỉnh theo mức độ suy tủy xương và sự đáp ứng của khối u.

- Điều chỉnh liều:

+ Liều dùng của etoposid nên được điều chỉnh để xem xét tác dụng ức chế tủy xương của các thuốc khác trong liệu pháp kết hợp hoặc các ảnh hưởng của liệu pháp dùng tia X hay liệu pháp hóa trị liệu trước đó có thể đã làm suy giảm dự trữ tủy xương.

+ Bệnh nhân không nên bắt đầu một chu kỳ điều trị mới với etoposid nếu số lượng bạch cầu trung tính nhỏ hơn 1.500 tế bào/mm³ hoặc số lượng tiểu cầu nhỏ hơn 100.000 tế bào/mm³, trừ khi được gây ra bởi bệnh ác tính.

+ Các liều dùng sau liều ban đầu nên được điều chỉnh nếu số lượng bạch cầu trung tính dưới 500 tế bào/mm³ xảy ra hơn 5 ngày hoặc có liên quan đến sốt hoặc nhiễm trùng; nếu số lượng tiểu cầu dưới 25.000 tế bào/mm³ xảy ra; nếu bất kỳ độc tính nhóm 3 hoặc 4 nào khác tiến triển hoặc nếu độ thanh thải ở thận nhỏ hơn 50 ml/phút.

+ Trong liệu pháp phối hợp, liều dùng của etoposid nên được thiết lập theo phác đồ điều trị thích hợp.

+ Thời gian điều trị do bác sĩ xem xét chỉ định, lưu ý đến bệnh sẵn có, liệu pháp phối hợp đang được điều trị (nếu thích hợp) và các trường hợp trị liệu theo từng bệnh nhân. Nên ngưng sử dụng etoposid nếu khối u không đáp ứng với điều trị và/hoặc tiến triển hoặc nếu xảy ra các tác dụng bất lợi không chấp nhận được.

- Người cao tuổi: Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân cao tuổi.

- Trẻ em: Độ an toàn và hiệu quả ở trẻ em và thanh thiếu niên chưa được xác lập.

- Bệnh nhân suy thận:

Ở những bệnh nhân suy giảm chức năng thận, cần phải xem xét điều chỉnh liều ban đầu dựa trên độ thanh thải creatinin đo được.



Handwritten signature or initials in blue ink.

Độ thanh thải creatinin đo được	Liều của etoposid
> 50 ml/phút	100% liều
15 – 50 ml/phút	75% liều

Liều dùng tiếp theo nên dựa trên mức độ dung nạp của bệnh nhân và ảnh hưởng lâm sàng.

Ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 15 ml/phút: Chưa có đủ dữ liệu và nên giảm thêm liều ở những bệnh nhân này. Liều dùng etoposid sau đó nên dựa trên mức độ dung nạp của bệnh nhân và ảnh hưởng lâm sàng.

6.2. Cách dùng

- Etoposid chỉ được dùng theo đường truyền tĩnh mạch chậm.

- Thận trọng khi sử dụng:

+ Hạ huyết áp sau khi tiêm truyền tĩnh mạch nhanh đã được báo cáo. Do đó, khuyến cáo nên truyền dung dịch etoposid trong thời gian từ 30 đến 60 phút. Thời gian truyền dài hơn có thể cần thiết dựa trên mức độ dung nạp của bệnh nhân. Cũng như các hợp chất có khả năng gây độc khác, cần thận trọng khi xử lý và pha chế dung dịch etoposid. Các phản ứng trên da có liên quan đến tiếp xúc với etoposid do vô ý có thể xảy ra. Khuyến cáo sử dụng găng tay. Nếu dung dịch etoposid tiếp xúc với da hoặc niêm mạc, rửa ngay lập tức vùng da hoặc niêm mạc này bằng xà phòng và nước.

+ Etoposid Bidiphar được pha loãng để truyền tĩnh mạch với dung dịch dextrose 5%, hoặc dung dịch natri clorid 0,9% để đạt được nồng độ cuối cùng từ 0,2 đến 0,4 mg/ml. Ở nồng độ cao hơn, sự kết tủa của etoposid có thể xảy ra.

7. Chống chỉ định

- Quá mẫn với hoạt chất, các chất nhóm podophylloxin hay các dẫn chất nhóm podophylloxin hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

- Suy tủy xương nặng, trừ khi được gây ra do bệnh lý sẵn có.

- Suy gan nặng.

- Phụ nữ cho con bú.

- Chống chỉ định sử dụng đồng thời vắc xin bệnh sốt vàng da hoặc các loại vắc xin sống khác ở bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch.

- Sản phẩm này có chứa alcol benzylic. Không được dùng cho trẻ sinh non hoặc trẻ sơ sinh.

8. Các trường hợp thận trọng khi dùng thuốc

8.1 Thận trọng:

- Etoposid nên được sử dụng dưới sự giám sát của một bác sĩ chuyên môn có kinh nghiệm trong việc sử dụng các tác nhân hóa trị liệu ung thư. Phản ứng tại chỗ tiêm có thể xảy ra trong khi dùng etoposid. Với khả năng thoát mạch, khuyến cáo theo dõi chặt chẽ vị trí truyền dịch đối với khả năng rò rỉ dịch trong khi dùng thuốc. Chưa rõ biện pháp điều trị đặc hiệu đối với phản ứng thoát mạch.

- Suy tủy nặng dẫn đến nhiễm trùng hoặc xuất huyết có thể xảy ra.

- Đã có báo cáo xảy ra suy tủy xương gây tử vong sau khi dùng etoposid. Bệnh nhân đang được điều trị với etoposid phải được theo dõi cẩn thận và thường xuyên tình trạng suy tủy xương, cả trong và sau khi điều trị. Suy tủy xương hạn chế liều dùng là độc tính đáng kể nhất liên quan đến liệu pháp etoposid. Các nghiên cứu sau đây cần được thực hiện tại thời điểm bắt đầu liệu pháp và trước mỗi liều dùng tiếp theo của etoposid: số lượng tiểu cầu, hemoglobin, số lượng bạch cầu và từng loại bạch cầu. Nếu liệu pháp xạ trị hoặc hóa trị được sử dụng trước khi bắt đầu điều trị bằng etoposid, cần phải có khoảng thời gian phù hợp để hồi phục chức năng tủy xương.

- Không nên dùng etoposid cho bệnh nhân có số lượng bạch cầu trung tính dưới 1.500 tế bào/mm³ hoặc số lượng tiểu cầu dưới 100.000 tế bào/mm³ trừ khi gây ra bởi bệnh ác tính.

- Liều dùng sau liều ban đầu nên được điều chỉnh nếu số lượng bạch cầu trung tính dưới 500 tế bào/mm³ xảy ra hơn 5 ngày hoặc có liên quan đến sốt hoặc nhiễm trùng; nếu số lượng tiểu cầu dưới 25.000 tế bào/mm³ xảy ra; nếu bất kỳ độc tính nhóm 3 hoặc 4 nào khác tiến triển hoặc nếu độ thanh thải thận nhỏ hơn 50 ml/phút. Cần phải điều chỉnh liều để xem xét đến tác dụng ức chế tủy xương của các thuốc khác trong liệu pháp kết hợp hoặc các ảnh hưởng của liệu pháp xạ trị hay liệu pháp hóa trị trước đó có thể đã làm suy giảm dự trữ tủy xương.

- Sự xuất hiện của bệnh bạch cầu cấp tính, có thể xảy ra kèm theo hoặc không có hội chứng loạn sản tủy, đã được mô tả ở những bệnh nhân đã được điều trị với etoposid trong các phác đồ hóa trị liệu.

- Chưa rõ các yếu tố nguy cơ tích lũy cũng như các nhân tố gây ra có liên quan đến tiến triển của bệnh bạch cầu thứ phát. Các vai trò của kế hoạch sử dụng và các liều tích lũy của etoposid đã được đề xuất, nhưng 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 bệnh nhân đã sử dụng các epipodophylloxin. Bất thường này cũng đã xảy ra ở những bệnh nhân có tiến triển bệnh bạch cầu thứ phát sau khi được điều trị bằng các phác đồ hóa trị liệu không chứa các epipodophylloxin và trong bệnh bạch cầu xảy ra lại. Một đặc trưng khác mà có liên quan đến bệnh bạch cầu thứ phát ở bệnh nhân đã sử dụng các epipodophylloxin dường như là một giai đoạn tiềm ẩn ngắn, với thời gian trung vị trung bình để tiến triển bệnh bạch cầu khoảng 32 tháng.

- Các bác sĩ nên lưu ý khả năng xuất hiện các phản ứng phản vệ do etoposid, với biểu hiện ớn lạnh, sốt, nhịp tim nhanh, co thắt phế quản, khó thở và hạ huyết áp, có thể gây tử vong. Điều trị triệu chứng. Ngưng truyền dịch ngay lập tức, tiếp theo là việc sử dụng các tác nhân tăng áp lực máu, corticosteroid, thuốc kháng histamin, hoặc các tác nhân làm tăng thể tích tùy theo quyết định của bác sĩ.

- Etoposid chỉ nên dùng đường truyền tĩnh mạch chậm (thường là trong khoảng thời gian từ 30 đến 60 phút) để tránh hạ huyết áp và co thắt phế quản. Không tiêm trong động mạch, trong màng phổi hoặc trong màng bụng.

- Trong tất cả các trường hợp khi xem xét sử dụng etoposid trong liệu pháp hóa trị liệu, bác sĩ phải đánh giá sự cần thiết và lợi ích của etoposid với nguy cơ xảy ra các phản ứng bất lợi.



Hầu hết các phản ứng bất lợi này đều có thể hồi phục nếu phát hiện sớm. Nếu xảy ra phản ứng nặng, nên giảm liều hoặc ngưng sử dụng thuốc và phải thực hiện các biện pháp điều trị thích hợp dựa trên sự đánh giá lâm sàng của bác sĩ. Việc bắt đầu sử dụng lại etoposid nên được thận trọng, xem xét đầy đủ về sự cần thiết của thuốc và chú ý tới sự tái phát của độc tính.

- Ở những bệnh nhân có nồng độ albumin huyết thanh thấp hơn, nguy cơ độc tính do etoposid gây ra có thể tăng lên. Trước khi bắt đầu điều trị, trong khi điều trị và trước mỗi đợt điều trị, phải kiểm tra máu ngoại biên (bạch cầu, tiểu cầu, hemoglobin), chức năng thận, chức năng gan và các chức năng thần kinh. Các đợt của liệu pháp điều trị với etoposid thường nên được thực hiện chỉ khi chức năng gan và thận của bệnh nhân bình thường. Nếu chức năng gan hoặc thận của bệnh nhân đang bị rối loạn thì chức năng gan và thận nên được theo dõi thường xuyên do nguy cơ tích lũy. Hơn nữa, các đợt điều trị với etoposid chỉ nên được thực hiện nếu chức năng của hệ thần kinh ngoại biên bình thường.

- Nhiễm trùng do vi khuẩn phải được kiểm soát trước khi điều trị với etoposid. Cần thận trọng khi dùng etoposid cho những bệnh nhân có hoặc đã từng bị nhiễm herpes zoster.

- Etoposid gây đột biến và gây ung thư. Điều này cần được lưu ý khi tiến hành điều trị dài hạn.

- Với khả năng gây đột biến của etoposid, cần phải có biện pháp tránh thai hiệu quả đối với cả bệnh nhân nam và nữ giới trong thời gian điều trị và lên đến 6 tháng sau khi kết thúc điều trị. Khuyến cáo nên tư vấn về di truyền nếu bệnh nhân muốn có con sau khi kết thúc điều trị. Do etoposid có thể làm giảm khả năng sinh sản của nam giới nên có thể xem xét việc bảo quản tinh trùng.

- Trẻ em: An toàn và hiệu quả của etoposid ở bệnh nhân trẻ em chưa được nghiên cứu có hệ thống. Đã có báo cáo các phản ứng phản vệ xảy ra ở trẻ em khi dùng etoposid đường tiêm.

- **Etoposid Bidiphar** chứa tá dược polysorbat 80. Ở trẻ sinh non, một hội chứng đe dọa tính mạng do suy gan và thận, tổn thương phổi, giảm tiểu cầu và cổ trướng có liên quan đến một sản phẩm vitamin E dùng đường tiêm có chứa polysorbat 80.

- **Etoposid Bidiphar** chứa 30,8% (tt/tt) ethanol tuyệt đối. Mỗi lọ 5 ml có chứa đến 1,54 ml (1,22 g) ethanol tuyệt đối. Điều này có thể gây hại cho những người bị bệnh gan, nghiện rượu, động kinh, chấn thương não hoặc bệnh não cũng như cho trẻ em và phụ nữ có thai. Ethanol cũng có thể làm thay đổi hoặc tăng tác dụng của các loại thuốc khác.

- **Etoposid Bidiphar** có chứa alcol benzylic nên có thể gây các phản ứng gây độc và phản ứng dạng phản vệ ở trẻ sơ sinh và trẻ em lên đến 3 tuổi.

8.2 Sử dụng cho phụ nữ có thai và cho con bú:

- Phụ nữ mang thai và phụ nữ có khả năng mang thai:

Etoposid có thể gây hại cho thai nhi khi dùng cho phụ nữ mang thai. Etoposid đã được chứng minh là gây quái thai ở chuột nhắt và chuột cống. Chưa có nghiên cứu đầy đủ và được kiểm soát tốt ở phụ nữ mang thai. Phụ nữ có khả năng mang thai nên được khuyến cáo tránh mang thai. Nếu những thuốc này được sử dụng trong thời kỳ mang thai, hoặc nếu bệnh nhân có thai trong khi

tiếp nhận các loại thuốc này, bệnh nhân cần được biết đến nguy cơ tiềm ẩn đối với thai nhi.

- Tránh thai ở nam và nữ giới:

Với tiềm năng gây đột biến của etoposid, cần phải có một biện pháp tránh thai hiệu quả đối với cả nam và nữ giới trong thời gian điều trị và lên đến 6 tháng sau khi kết thúc điều trị. Khuyến cáo nên tư vấn về di truyền nếu bệnh nhân muốn có con sau khi kết thúc điều trị. Do etoposid có thể làm giảm khả năng sinh sản của nam giới nên cần xem xét bảo quản tinh trùng.

- Phụ nữ cho con bú:

Chưa rõ những loại thuốc này có bài tiết trong sữa mẹ hay không. Do nhiều loại thuốc được bài tiết qua sữa mẹ và do có khả năng xảy ra các phản ứng bất lợi nghiêm trọng ở trẻ sơ sinh từ etoposid nên cần quyết định ngưng cho con bú hay ngưng dùng thuốc, điều này cần xem xét tầm quan trọng của thuốc đối với người mẹ.

Alcol benzylic có khả năng được bài tiết vào sữa mẹ và có thể được hấp thu bằng đường uống ở trẻ sơ sinh.

8.3 Tác động của thuốc khi lái xe và vận hành máy:

Chưa có nghiên cứu về ảnh hưởng của etoposid khi lái xe và vận hành máy móc. Tuy nhiên, nếu bệnh nhân có những tác dụng phụ như mệt mỏi, buồn ngủ thì nên tránh lái xe và vận hành máy móc.

9. Tương tác thuốc và các loại tương tác khác:

- Dùng đồng thời cyclosporin với liều cao (nồng độ trong huyết thanh > 2000 ng/ml) và etoposid đường uống dẫn đến tăng giá trị AUC của etoposid lên 80% và giảm độ thanh thải 38% so với đơn trị liệu bằng etoposid.

- Liệu pháp dùng đồng thời với cisplatin làm giảm độ thanh thải toàn thân của etoposid.

- Liệu pháp dùng đồng thời với phenytoin hoặc phenobarbital làm tăng độ thanh thải toàn thân và giảm hiệu quả của etoposid.

- Liệu pháp dùng đồng thời với warfarin có thể làm tăng giá trị INR. Khuyến cáo theo dõi chặt chẽ INR.

- Khi sử dụng vắc xin bệnh sốt vàng da, tăng nguy cơ mắc bệnh toàn thân liên quan với vắc xin gây tử vong. Chống chỉ định dùng vắc xin sống ở bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch.

- Việc sử dụng trước hoặc dùng đồng thời các thuốc khác có tác dụng ức chế tùy xương tương tự như etoposid/etoposid phosphat có thể có tác dụng bổ sung hoặc hiệp đồng.

- *In vitro*, gắn kết với protein huyết tương là 97%. Phenylbutazon, natri salicylat và aspirin có thể thay thế etoposid từ sự gắn kết với protein huyết tương.

- Sự đối kháng chéo giữa các dẫn chất anthracyclin và etoposid đã được báo cáo trong các thí nghiệm tiền lâm sàng.

- Sự xuất hiện của bệnh bạch cầu cấp tính, có thể xảy ra kèm theo hoặc không kèm theo giai đoạn tiền bệnh bạch cầu đã được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị với etoposid kết hợp với các thuốc chống ung thư khác, như: bleomycin, cisplatin, ifosfamid, methotrexat.

259
NG T
PHÁ
ANG T
BÌNH
DIPH
NON-T



10. Tác dụng không mong muốn:

Các tần suất sau đây đã được sử dụng:

- Rất hay gặp ($\geq 1/10$)
- Hay gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$)
- Ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$)
- Hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$)
- Rất hiếm gặp ($< 1/10.000$)
- Chưa rõ (không thể ước tính được từ dữ liệu sẵn có)

Hệ cơ quan	Tần suất	Tác dụng không mong muốn
Khối u lành tính và ác tính (bao gồm cả u bướu và u nang)	Hay gặp	Bệnh bạch cầu cấp tính *
	Chưa rõ	Bệnh bạch cầu cấp tiền tủy bào **
Rối loạn máu và hệ bạch huyết *	Rất hay gặp	Suy tủy xương ***, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu trung tính, thiếu máu
Rối loạn tim	Hay gặp	Nhồi máu cơ tim, loạn nhịp tim
	Ít gặp	Chứng xanh tím
Rối loạn hệ miễn dịch	Hay gặp	Phản ứng loại phản vệ ****
Rối loạn hệ thần kinh	Rất hay gặp	Nhiễm độc thần kinh (như buồn ngủ, mệt mỏi)
	Hay gặp	Chóng mặt
	Ít gặp	Bệnh thần kinh ngoại biên
	Hiếm gặp	Động kinh *****, viêm dây thần kinh thị giác, mù vỏ não thoáng qua
Rối loạn mạch	Hay gặp	Xuất huyết, hạ huyết áp tâm thu thoáng qua sau khi tiêm truyền tĩnh mạch nhanh, tăng huyết áp
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	Ít gặp	Co thắt phế quản, ho, co thắt thanh quản
	Hiếm gặp	Xơ hóa phổi, viêm phổi kẽ, ngưng thở
Rối loạn đường tiêu hóa	Rất hay gặp	Đau bụng, táo bón, buồn nôn và nôn, chán ăn
	Hay gặp	Viêm niêm mạc (bao gồm viêm miệng và viêm thực quản), tiêu chảy
	Hiếm gặp	Khó nuốt, loạn vị giác
Rối loạn gan mật	Rất hay gặp	Độc tính trên gan
Rối loạn da và mô dưới da	Rất hay gặp	Rụng tóc, nhiễm sắc tố
	Hay gặp	Phát ban, mày đay, ngứa

Hệ cơ quan	Tần suất	Tác dụng không mong muốn
	Hiếm gặp	Hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì da nhiễm độc, viêm da nhức lại do xạ trị, hội chứng tay chân
Rối loạn chung và tình trạng tại vị trí tiêm	Rất hay gặp	Suy nhược, khó chịu
	Hay gặp	Thoát mạch *****, viêm tĩnh mạch, mệt mỏi
Nghiên cứu	Chưa rõ	Tăng bilirubin, SGOT và phosphatase kiềm (liều cao)

* Bệnh bạch cầu này được đặc trưng bởi giai đoạn tiềm ẩn tương đối ngắn, phân nhóm theo FAB thuộc bệnh bạch cầu dòng đơn bào và bệnh bạch cầu dòng tủy đơn bào, các bất thường nhiễm sắc thể 11q23 trong khoảng 50% và đáp ứng tốt với liệu pháp hóa trị liệu. Tổng liều tích lũy (etoposid $> 2 \text{ g/m}^2$) làm tăng nguy cơ.

** Etoposid cũng liên quan đến sự tiến triển của bệnh bạch cầu cấp tính tiền tủy bào (APL). Liều cao của etoposid ($> 4.000 \text{ mg/m}^2$) có thể làm tăng nguy cơ xảy ra APL.

*** Đã có báo cáo xảy ra suy tủy xương kèm theo tử vong.

**** Phản ứng loại phản vệ có thể gây tử vong.

***** Động kinh thỉnh thoảng có liên quan đến phản ứng dị ứng.

***** Các biến chứng sau khi thuốc lưu hành trên thị trường được báo cáo đối với thoát mạch bao gồm nhiễm độc mô mềm cục bộ, sưng, đau, viêm tế bào và hoại tử bao gồm cả hoại tử da.

*** Mô tả các phản ứng bất lợi được chọn lọc:**

Trong nội dung dưới đây, tỷ lệ các phản ứng bất lợi, được tính theo phần trăm trung bình, được lấy từ các nghiên cứu sử dụng liệu pháp đơn trị etoposid.

- Độc tính huyết học:

+ Suy tủy xương kèm theo tử vong đã được báo cáo sau khi dùng etoposid. Suy tủy xương là độc tính giới hạn liều hay gặp nhất. Phục hồi tủy xương thường đạt được vào ngày 20 và không có độc tính do tích lũy nào được báo cáo.

+ Mức cực tiểu của bạch cầu hạt và tiểu cầu có khuynh hướng xảy ra khoảng 10 - 14 ngày sau khi dùng etoposid hoặc etoposid phosphat phụ thuộc vào cách sử dụng và phác đồ điều trị. Các mức cực tiểu này có khuynh hướng xảy ra sớm hơn theo đường truyền tĩnh mạch so với đường uống.

+ Giảm bạch cầu và giảm bạch cầu nặng (dưới $1.000 \text{ tế bào/mm}^3$) đã được ghi nhận tương ứng từ 60 - 91% và 7 - 17% đối với etoposid/etoposid phosphat. Giảm tiểu cầu và giảm tiểu cầu nặng (dưới $50.000 \text{ tiểu cầu/mm}^3$) lần lượt tương ứng là 28 - 41% và 4 - 20% đối với etoposid/etoposid phosphat. Các báo cáo xảy ra sốt và nhiễm trùng cũng rất hay gặp ở những bệnh nhân bị giảm bạch cầu trung tính được điều trị với etoposid/etoposid phosphat.

56
Y
N
HIẾT
ĐINH
(R)
BÌNH

- Độc tính đường tiêu hóa:

+ Buồn nôn và nôn là những độc tính chủ yếu ở đường tiêu hóa do etoposid. Buồn nôn và nôn thường có thể được kiểm soát bằng liệu pháp chống nôn. Tác dụng bất lợi này đã được ghi nhận ở 31 - 43% bệnh nhân được tiêm truyền tĩnh mạch etoposid. Chán ăn xảy ra ở 10 - 13% bệnh nhân và viêm miệng ở 1 - 6% những bệnh nhân được tiêm truyền tĩnh mạch etoposid. Tiêu chảy được ghi nhận ở 1 - 13% ở những bệnh nhân này.

- Rụng tóc:

Rụng tóc có thể hồi phục, đôi khi tiến triển thành chứng hói đầu, đã được quan sát lên đến 66% bệnh nhân được điều trị bằng etoposid và 44% bệnh nhân được điều trị bằng etoposid phosphat.

*** Những thay đổi huyết áp:**

- Hạ huyết áp:

+ Hạ huyết áp thoáng qua sau khi tiêm truyền tĩnh mạch nhanh đã được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị với etoposid và không liên quan đến độc tính trên tim hoặc các thay đổi điện tâm đồ. Hạ huyết áp thường đáp ứng với việc ngừng truyền etoposid và/hoặc các liệu pháp hỗ trợ khác nếu thích hợp. Khi bắt đầu truyền lại, nên truyền với tốc độ chậm hơn.

+ Chưa ghi nhận trường hợp hạ huyết áp xảy ra chậm.

- Tăng huyết áp:

Trong các nghiên cứu lâm sàng liên quan đến etoposid, các đợt tăng huyết áp đã được báo cáo. Nếu tăng huyết áp đáng kể về mặt lâm sàng xảy ra ở bệnh nhân dùng etoposid, nên bắt đầu liệu pháp điều trị hỗ trợ thích hợp.

- Phản ứng dị ứng:

+ Các phản ứng loại phản vệ cũng đã được báo cáo xảy ra trong hoặc ngay sau khi tiêm truyền tĩnh mạch etoposid. Chưa chắc chắn vai trò của nồng độ hoặc tốc độ truyền trong sự tiến triển của phản ứng loại phản vệ. Huyết áp thường bình thường trong vòng vài giờ sau khi ngừng truyền. Các phản ứng loại phản vệ có thể xảy ra với liều ban đầu của etoposid.

+ Các phản ứng cấp tính gây tử vong có liên quan đến co thắt phế quản đã được báo cáo với etoposid. Đờ ẹt màng đã được báo cáo ở 2% bệnh nhân và phát ban da ở 3% được điều trị bằng etoposid phosphat.

- Các biến chứng do chuyển hóa:

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

11. Quá liều và cách xử trí:

- Quá liều cấp tính dẫn đến xảy ra các mức độ nghiêm trọng của phản ứng bất lợi thông thường, đặc biệt là giảm bạch cầu và giảm tiểu cầu. Quá liều có thể dẫn đến suy tủy nặng trong 1 - 2 tuần.

- Viêm niêm mạc nặng và tăng nồng độ bilirubin, SGOT và phosphatase kiềm trong huyết thanh đã được báo cáo sau khi dùng liều cao etoposid (tổng liều từ 2,4 g/m² đến 3,5 g/m², tiêm truyền tĩnh mạch trong 3 ngày). Nhiễm acid chuyển hóa và độc

tính gan nặng đã được báo cáo sau khi dùng liều cao hơn liều khuyến cáo.

- Điều trị suy tủy xương theo triệu chứng, bao gồm cả kháng sinh và truyền máu.

- Nếu xảy ra quá mẫn với etoposid, thuốc kháng histamin và corticosteroid dùng đường tĩnh mạch là thích hợp.

- Chưa có sẵn thuốc giải độc đặc hiệu. Vì vậy, nên điều trị triệu chứng và hỗ trợ và bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ.

12. Các dấu hiệu cần lưu ý và khuyến cáo:

Tương kỵ:

- **Etoposid Bidiphar** không được trộn lẫn với các thuốc khác hoặc các dung dịch khác ngoại trừ dung dịch được đề cập ở mục "6.2 Cách dùng" khi sử dụng.

- Các thiết bị nhựa được làm từ polymer acrylic hoặc polymer ABS đã được báo cáo là bị nứt khi sử dụng với dung dịch đậm đặc etoposid 20 mg/ml chưa được pha loãng. Tác dụng này chưa được báo cáo với etoposid sau khi pha loãng dung dịch đậm đặc theo hướng dẫn.

13. Điều kiện bảo quản, hạn dùng của thuốc

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

13.2 Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Hạn dùng sau khi pha chế: Khi pha loãng etoposid, nên sử dụng thuốc ngay, nếu không, nên bảo quản dung dịch đã pha không quá 12 giờ ở 15 - 25 °C trừ khi được pha loãng dưới điều kiện vô khuẩn.

14. Tên, địa chỉ cơ sở sản xuất

CÔNG TY CP DƯỢC - TTBYT BÌNH ĐỊNH (BIDIPHAR)

498 Nguyễn Thái Học, P. Quang Trung, Tp. Quy Nhơn, tỉnh Bình Định, Việt Nam

ĐT: 0256.3846500 - 3846040 * Fax: 0256.3846846

15. Ngày xem xét sửa đổi, cập nhật lại nội dung hướng dẫn sử dụng





Tờ hướng dẫn sử dụng thuốc cho bệnh nhân

Dung dịch đậm đặc để pha truyền tĩnh mạch **ETOPOSID BIDIPHAR**

Lưu ý:

- Để xa tầm tay trẻ em.
- Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
- Thuốc này chỉ được dùng theo đơn của bác sĩ.
- Thông báo cho dược sĩ hoặc bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

1. Thành phần hàm lượng của thuốc

- Hoạt chất:

Etoposid 100 mg

- Tá dược: Alcol benzylic, Ethanol tuyệt đối, PEG 300, Polysorbat 80, Acid citric khan.

2. Mô tả sản phẩm

- Dạng bào chế: Dung dịch đậm đặc để pha truyền tĩnh mạch.
- Mô tả: Dung dịch thuốc trong không màu hoặc có màu vàng nhạt, đựng trong lọ thủy tinh màu nâu.

3. Quy cách đóng gói

Hộp 1 lọ 5 ml.

4. Thuốc dùng cho bệnh gì?

Etoposid được chỉ định để điều trị:

- Ung thư tinh hoàn trong liệu pháp kết hợp với các tác nhân hóa trị liệu khác.
- Ung thư phổi tế bào nhỏ trong liệu pháp kết hợp với các tác nhân hóa trị liệu khác.
- Bệnh bạch cầu nguyên bào đơn nhân (AML M5) và bệnh bạch cầu nguyên tủy bào đơn nhân ác tính (AML M4) khi liệu pháp điều trị chuẩn thất bại (liệu pháp kết hợp với các tác nhân hóa trị liệu khác).

5. Nên dùng thuốc này như thế nào và liều lượng?

- Cách dùng:

+ Etoposid chỉ được dùng theo đường truyền tĩnh mạch chậm.

+ Thận trọng khi sử dụng:

++ Hạ huyết áp sau khi tiêm truyền tĩnh mạch nhanh đã được báo cáo. Do đó, khuyến cáo nên truyền dung dịch etoposid trong thời gian từ 30 đến 60 phút. Thời gian truyền dài hơn có

thể cần thiết dựa trên mức độ dung nạp của bệnh nhân. Cũng như các hợp chất có khả năng gây độc khác, cần thận trọng khi xử lý và pha chế dung dịch etoposid. Các phản ứng trên da có liên quan đến tiếp xúc với etoposid do vô ý có thể xảy ra. Khuyến cáo sử dụng găng tay. Nếu dung dịch etoposid tiếp xúc với da hoặc niêm mạc, rửa ngay lập tức vùng da hoặc niêm mạc này bằng xà phòng và nước.

++ **Etoposid Bidiphar** được pha loãng để truyền tĩnh mạch với dung dịch dextrose 5%, hoặc dung dịch natri clorid 0,9% để đạt được nồng độ cuối cùng từ 0,2 đến 0,4 mg/ml. Ở nồng độ cao hơn, sự kết tủa của etoposid có thể xảy ra.

- Đường dùng: Truyền tĩnh mạch chậm.

- Liều dùng:

+ Liều thông thường của etoposid trong liệu pháp kết hợp với các tác nhân hóa trị liệu khác, dao động từ 100 - 120 mg/m²/ngày thông qua truyền tĩnh mạch liên tục hơn 30 phút (không quá 2 giờ) trong 3 - 5 ngày, tiếp đó ngừng điều trị trong 10 - 20 ngày.

+ Thông thường, cần tiến hành 3 đến 4 chu kỳ hoá trị liệu. Liều dùng và số lượng chu kỳ điều trị phải được điều chỉnh theo mức độ suy tủy xương và sự đáp ứng của khối u.

+ **Điều chỉnh liều:**

++ Liều dùng của etoposid nên được điều chỉnh để xem xét các tác dụng ức chế tủy xương của các thuốc khác trong liệu pháp kết hợp hoặc các ảnh hưởng của liệu pháp dùng tia X hay liệu pháp hóa trị liệu trước đó có thể đã làm suy giảm dự trữ tủy xương.

++ Bệnh nhân không nên bắt đầu một chu kỳ điều trị mới với etoposid nếu số lượng bạch cầu trung tính nhỏ hơn 1.500 tế bào/mm³ hoặc số lượng tiểu cầu nhỏ hơn 100.000 tế bào/mm³, trừ khi được gây ra bởi bệnh ác tính.

++ Các liều dùng sau liều ban đầu nên được điều chỉnh nếu số lượng bạch cầu trung tính dưới 500 tế bào/mm³ xảy ra hơn 5 ngày hoặc có liên quan đến sốt hoặc nhiễm trùng; nếu số lượng tiểu cầu dưới 25.000 tế bào/mm³ xảy ra; nếu bất kỳ độc tính nhóm 3 hoặc 4 nào khác tiến triển hoặc nếu độ thanh thải ở thận nhỏ hơn 50 ml/phút.

++ Trong liệu pháp phối hợp, liều dùng của etoposid nên được thiết lập theo phác đồ điều trị thích hợp.

++ Thời gian điều trị do bác sĩ xem xét chỉ định, lưu ý đến bệnh sẵn có, liệu pháp phối hợp đang được điều trị (nếu thích hợp) và các trường hợp trị liệu theo từng bệnh nhân. Nên

ngưng sử dụng etoposid nếu khối u không đáp ứng với điều trị và/hoặc tiến triển hoặc nếu xảy ra các tác dụng bất lợi không chấp nhận được.

+ **Người cao tuổi:** Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân cao tuổi.

+ **Trẻ em:** Độ an toàn và hiệu quả ở trẻ em và thanh thiếu niên chưa được xác lập.

+ **Bệnh nhân suy thận:**

Ở những bệnh nhân suy giảm chức năng thận, cần phải xem xét điều chỉnh liều ban đầu dựa trên độ thanh thải creatinin đo được.

Độ thanh thải creatinin đo được	Liều của etoposid
> 50 ml/phút	100% liều
15 – 50 ml/phút	75% liều

Liều dùng tiếp theo nên dựa trên mức độ dung nạp của bệnh nhân và ảnh hưởng lâm sàng.

Ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 15 ml/phút: Chưa có đủ dữ liệu và nên giảm thêm liều ở những bệnh nhân này. Liều dùng etoposid sau đó nên dựa trên mức độ dung nạp của bệnh nhân và ảnh hưởng lâm sàng.

6. Khi nào không nên dùng thuốc này?

- Quá mẫn với hoạt chất, các chất nhóm podophyllotoxin hay các dẫn chất nhóm podophyllotoxin hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Suy tủy xương nặng, trừ khi được gây ra do bệnh lý sẵn có.
- Suy gan nặng.
- Phụ nữ cho con bú.
- Chống chỉ định sử dụng đồng thời vắc xin bệnh sốt vàng da hoặc các loại vắc xin sống khác ở bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch.
- Sản phẩm này có chứa alcol benzylic. Không được dùng cho trẻ sinh non hoặc trẻ sơ sinh.

7. Tác dụng không mong muốn

Các tần suất sau đây đã được sử dụng:

- Rất hay gặp ($\geq 1/10$)
- Hay gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$)
- Ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$)
- Hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$)
- Rất hiếm gặp ($< 1/10.000$)
- Chưa rõ (không thể ước tính được từ dữ liệu sẵn có)

002
CÔNG
CỐ PH
3-TRAN
TẾ BIN
(BIDIP
NHON



Hệ cơ quan	Tần suất	Tác dụng không mong muốn
<i>Khối u lành tính và ác tính (bao gồm cả u bướu và u nang)</i>	Hay gặp	Bệnh bạch cầu cấp tính *
	Chưa rõ	Bệnh bạch cầu cấp tiên tủy bào **
<i>Rối loạn máu và hệ bạch huyết *</i>	Rất hay gặp	Suy tủy xương ***, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu trung tính, thiếu máu
<i>Rối loạn tim</i>	Hay gặp	Nhồi máu cơ tim, loạn nhịp tim
	Ít gặp	Chứng xanh tím
<i>Rối loạn hệ miễn dịch</i>	Hay gặp	Phản ứng loại phản vệ ****
<i>Rối loạn hệ thần kinh</i>	Rất hay gặp	Nhiễm độc thần kinh (như buồn ngủ, mệt mỏi)
	Hay gặp	Chóng mặt
	Ít gặp	Bệnh thần kinh ngoại biên
	Hiếm gặp	Động kinh *****, viêm dây thần kinh thị giác, mù võ não thoáng qua
<i>Rối loạn mạch</i>	Hay gặp	Xuất huyết, hạ huyết áp tâm thu thoáng qua sau khi tiêm truyền tĩnh mạch nhanh, tăng huyết áp
<i>Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất</i>	Ít gặp	Co thắt phế quản, ho, co thắt thanh quản
	Hiếm gặp	Xơ hóa phổi, viêm phổi kẽ, ngưng thở
<i>Rối loạn đường tiêu hóa</i>	Rất hay gặp	Đau bụng, táo bón, buồn nôn và nôn, chán ăn
	Hay gặp	Viêm niêm mạc (bao gồm viêm miệng và viêm thực quản), tiêu chảy
	Hiếm gặp	Khó nuốt, loạn vị giác
<i>Rối loạn gan mật</i>	Rất hay gặp	Độc tính trên gan
<i>Rối loạn da và mô dưới da</i>	Rất hay gặp	Rụng tóc, nhiễm sắc tố
	Hay gặp	Phát ban, mày đay, ngứa
	Hiếm gặp	Hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì da nhiễm độc, viêm da nhắc lại do xạ trị, hội chứng tay chân
<i>Rối loạn chung và tình trạng tại vị trí tiêm</i>	Rất hay gặp	Suy nhược, khó chịu
	Hay gặp	Thoát mạch *****, viêm tĩnh mạch, mệt mỏi

59.
TY
IÁN
G TH
H Đ
HAR
T. B

Hệ cơ quan	Tần suất	Tác dụng không mong muốn
Nghiên cứu	Chưa rõ	Tăng bilirubin, SGOT và phosphatase kiềm (liều cao)

* Bệnh bạch cầu này được đặc trưng bởi giai đoạn tiềm ẩn tương đối ngắn, phân nhóm theo FAB thuộc bệnh bạch cầu dòng đơn bào và bệnh bạch cầu dòng tủy đơn bào, các bất thường nhiễm sắc thể 11q23 trong khoảng 50% và đáp ứng tốt với liệu pháp hóa trị liệu. Tổng liều tích lũy (etoposid > 2 g/m²) làm tăng nguy cơ.

** Etoposid cũng liên quan đến sự tiến triển của bệnh bạch cầu cấp tính tiền tủy bào (APL). Liều cao của etoposid (> 4.000 mg/m²) có thể làm tăng nguy cơ xảy ra APL.

*** Đã có báo cáo xảy ra suy tủy xương kèm theo tử vong.

**** Phản ứng loại phản vệ có thể gây tử vong.

***** Động kinh thỉnh thoảng có liên quan đến phản ứng dị ứng.

***** Các biến chứng sau khi thuốc lưu hành trên thị trường được báo cáo đối với thoát mạch bao gồm nhiễm độc mô mềm cục bộ, sưng, đau, viêm tế bào và hoại tử bao gồm cả hoại tử da.

*** Mô tả các phản ứng bất lợi được chọn lọc:**

Trong nội dung dưới đây, tỷ lệ các phản ứng bất lợi, được tính theo phần trăm trung bình, được lấy từ các nghiên cứu sử dụng liệu pháp đơn trị etoposid.

- Độc tính huyết học:

+ Suy tủy xương kèm theo tử vong đã được báo cáo sau khi dùng etoposid. Suy tủy xương là độc tính giới hạn liều hay gặp nhất. Phục hồi tủy xương thường đạt được vào ngày 20 và không có độc tính do tích lũy nào được báo cáo.

+ Mức cực tiểu của bạch cầu hạt và tiểu cầu có khuynh hướng xảy ra khoảng 10 - 14 ngày sau khi dùng etoposid hoặc etoposid phosphat phụ thuộc vào cách sử dụng và phác đồ điều trị. Các mức cực tiểu này có khuynh hướng xảy ra sớm hơn theo đường truyền tĩnh mạch so với đường uống.

+ Giảm bạch cầu và giảm bạch cầu nặng (dưới 1.000 tế bào/mm³) đã được ghi nhận tương ứng từ 60 - 91% và 7 - 17% đối với etoposid/etoposid phosphat. Giảm tiểu cầu và giảm tiểu cầu nặng (dưới 50.000 tiểu cầu/mm³) lần lượt tương ứng là 28 - 41% và 4 - 20% đối với etoposid/etoposid phosphat. Các báo cáo xảy ra sốt và nhiễm trùng cũng rất hay gặp ở những bệnh nhân bị giảm bạch cầu trung tính được điều trị với etoposid/etoposid phosphat.



- Độc tính đường tiêu hóa:

+ Buồn nôn và nôn là những độc tính chủ yếu ở đường tiêu hóa do etoposid. Buồn nôn và nôn thường có thể được kiểm soát bằng liệu pháp chống nôn. Tác dụng bất lợi này đã được ghi nhận ở 31 - 43% bệnh nhân được tiêm truyền tĩnh mạch etoposid. Chán ăn xảy ra ở 10 - 13% bệnh nhân và viêm miệng ở 1 - 6% những bệnh nhân được tiêm truyền tĩnh mạch etoposid. Tiêu chảy được ghi nhận ở 1 - 13% ở những bệnh nhân này.

- Rụng tóc:

Rụng tóc có thể hồi phục, đôi khi tiến triển thành chứng hói đầu, đã được quan sát lên đến 66% bệnh nhân được điều trị bằng etoposid và 44% bệnh nhân được điều trị bằng etoposid phosphat.

*** Những thay đổi huyết áp:**

- Hạ huyết áp:

+ Hạ huyết áp thoáng qua sau khi tiêm truyền tĩnh mạch nhanh đã được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị với etoposid và không liên quan đến độc tính trên tim hoặc các thay đổi điện tâm đồ. Hạ huyết áp thường đáp ứng với việc ngừng truyền etoposid và/hoặc các liệu pháp hỗ trợ khác nếu thích hợp. Khi bắt đầu truyền lại, nên truyền với tốc độ chậm hơn.

+ Chưa ghi nhận trường hợp hạ huyết áp xảy ra chậm.

- Tăng huyết áp:

Trong các nghiên cứu lâm sàng liên quan đến etoposid, các đợt tăng huyết áp đã được báo cáo. Nếu tăng huyết áp đáng kể về mặt lâm sàng xảy ra ở bệnh nhân dùng etoposid, nên bắt đầu liệu pháp điều trị hỗ trợ thích hợp.

- Phản ứng dị ứng:

+ Các phản ứng loại phản vệ cũng đã được báo cáo xảy ra trong hoặc ngay sau khi tiêm truyền tĩnh mạch etoposid. Chưa chắc chắn vai trò của nồng độ hoặc tốc độ truyền trong sự tiến triển của phản ứng loại phản vệ. Huyết áp thường bình thường trong vòng vài giờ sau khi ngừng truyền. Các phản ứng loại phản vệ có thể xảy ra với liều ban đầu của etoposid.

+ Các phản ứng cấp tính gây tử vong có liên quan đến co thắt phế quản đã được báo cáo với etoposid. Đỏ bừng mặt đã được báo cáo ở 2% bệnh nhân và phát ban da ở 3% được điều trị bằng etoposid phosphat.



- Các biến chứng do chuyển hóa:

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

8. Nên tránh dùng những thuốc hoặc thực phẩm gì khi đang sử dụng những thuốc này?

- Dùng đồng thời cyclosporin với liều cao (nồng độ trong huyết thanh > 2000 ng/ml) và etoposid đường uống dẫn đến tăng giá trị AUC của etoposid lên 80% và giảm độ thanh thải 38% so với đơn trị liệu bằng etoposid.

- Liều pháp dùng đồng thời với cisplatin làm giảm độ thanh thải toàn thân của etoposid.

- Liều pháp dùng đồng thời với phenytoin hoặc phenobarbital làm tăng độ thanh thải toàn thân và giảm hiệu quả của etoposid.

- Liều pháp dùng đồng thời với warfarin có thể làm tăng giá trị INR. Khuyến cáo theo dõi chặt chẽ INR.

- Khi sử dụng vắc xin bệnh sốt vàng da, tăng nguy cơ mắc bệnh toàn thân liên quan với vắc xin gây tử vong. Chống chỉ định dùng vắc xin sống ở bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch.

- Việc sử dụng trước hoặc dùng đồng thời các thuốc khác có tác dụng ức chế tủy xương tương tự như etoposid/etoposid phosphat có thể có tác dụng bổ sung hoặc hiệp đồng.

- *In vitro*, gắn kết với protein huyết tương là 97%. Phenylbutazon, natri salicylat và aspirin có thể thay thế etoposid từ sự gắn kết với protein huyết tương.

- Sự đối kháng chéo giữa các dẫn chất anthracyclin và etoposid đã được báo cáo trong các thí nghiệm tiền lâm sàng.

- Sự xuất hiện của bệnh bạch cầu cấp tính, có thể xảy ra kèm theo hoặc không kèm theo giai đoạn tiền bệnh bạch cầu đã được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị với etoposid kết hợp với các thuốc chống ung thư khác, như: bleomycin, cisplatin, ifosfamid, methotrexat.

9. Cần làm gì khi một lần quên không dùng thuốc?

Thông báo cho bác sĩ hoặc y tá.

10. Cần bảo quản thuốc này như thế nào?

Nơi khô, nhiệt độ không quá 30 °C, tránh ánh sáng.



11. Những triệu chứng và dấu hiệu khi dùng thuốc quá liều?

- Quá liều cấp tính dẫn đến xảy ra các mức độ nghiêm trọng của phản ứng bất lợi thông thường, đặc biệt là giảm bạch cầu và giảm tiểu cầu. Quá liều có thể dẫn đến suy tủy nặng trong 1 – 2 tuần.
- Viêm niêm mạc nặng và tăng nồng độ bilirubin, SGOT và phosphatase kiềm trong huyết thanh đã được báo cáo sau khi dùng liều cao etoposid (tổng liều từ 2,4 g/m² đến 3,5 g/m², tiêm truyền tĩnh mạch trong 3 ngày). Nhiễm acid chuyển hóa và độc tính gan nặng đã được báo cáo sau khi dùng liều cao hơn liều khuyến cáo.
- Ngoài ra có thể xảy ra quá mẫn với thuốc.

12. Cần phải làm gì khi dùng thuốc quá liều khuyến cáo?

Thuốc được chỉ định bởi những chuyên gia y tế có kinh nghiệm, vì vậy, việc dùng quá liều thuốc là khó xảy ra. Nếu muốn biết bất kỳ thông tin liên quan tới liều dùng, liên hệ bác sĩ hoặc y tá.

13. Những điều cần thận trọng khi dùng thuốc này?

- Etoposid nên được sử dụng dưới sự giám sát của một bác sĩ chuyên môn có kinh nghiệm trong việc sử dụng các tác nhân hóa trị liệu ung thư. Phản ứng tại chỗ tiêm có thể xảy ra trong khi dùng etoposid. Với khả năng thoát mạch, khuyến cáo theo dõi chặt chẽ vị trí truyền dịch đối với khả năng rò rỉ dịch trong khi dùng thuốc. Chưa rõ biện pháp điều trị đặc hiệu đối với phản ứng thoát mạch.
- Suy tủy nặng dẫn đến nhiễm trùng hoặc xuất huyết có thể xảy ra.
- Đã có báo cáo xảy ra suy tủy xương gây tử vong sau khi dùng etoposid. Bệnh nhân đang được điều trị với etoposid phải được theo dõi cẩn thận và thường xuyên tình trạng suy tủy xương, cả trong và sau khi điều trị. Suy tủy xương hạn chế liều dùng là độc tính đáng kể nhất liên quan đến liệu pháp etoposid. Các nghiên cứu sau đây cần được thực hiện tại thời điểm bắt đầu liệu pháp và trước mỗi liều dùng tiếp theo của etoposid: số lượng tiểu cầu, hemoglobin, số lượng bạch cầu và từng loại bạch cầu. Nếu liệu pháp xạ trị hoặc hóa trị được sử dụng trước khi bắt đầu điều trị bằng etoposid, cần phải có khoảng thời gian phù hợp để hồi phục chức năng tủy xương.
- Không nên dùng etoposid cho bệnh nhân có số lượng bạch cầu trung tính dưới 1.500 tế bào/mm³ hoặc số lượng tiểu cầu dưới 100.000 tế bào/mm³ trừ khi gây ra bởi bệnh ác tính.



- Liều dùng sau liều ban đầu nên được điều chỉnh nếu số lượng bạch cầu trung tính dưới 500 tế bào/mm³ xảy ra hơn 5 ngày hoặc có liên quan đến sốt hoặc nhiễm trùng; nếu số lượng tiểu cầu dưới 25.000 tế bào/mm³ xảy ra; nếu bất kỳ độc tính nhóm 3 hoặc 4 nào khác tiến triển hoặc nếu độ thanh thải thận nhỏ hơn 50 ml/phút. Cần phải điều chỉnh liều để xem xét đến tác dụng ức chế tủy xương của các thuốc khác trong liệu pháp kết hợp hoặc các ảnh hưởng của liệu pháp xạ trị hay liệu pháp hóa trị trước đó có thể đã làm suy giảm dự trữ tủy xương.
- Sự xuất hiện của bệnh bạch cầu cấp tính, có thể xảy ra kèm theo hoặc không có hội chứng loạn sản tủy, đã được mô tả ở những bệnh nhân đã được điều trị với etoposid trong các phác đồ hóa trị liệu.
- Chưa rõ các yếu tố nguy cơ tích lũy cũng như các nhân tố gây ra có liên quan đến tiến triển của bệnh bạch cầu thứ phát. Các vai trò của kế hoạch sử dụng và các liều tích lũy của etoposid đã được đề xuất, nhưng 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 bệnh nhân đã sử dụng các epipodophyllotoxin. Bất thường này cũng đã xảy ra ở những bệnh nhân có tiến triển bệnh bạch cầu thứ phát sau khi được điều trị bằng các phác đồ hóa trị liệu không chứa các epipodophyllotoxin và trong bệnh bạch cầu xảy ra lại. Một đặc trưng khác mà có liên quan đến bệnh bạch cầu thứ phát ở bệnh nhân đã sử dụng các epipodophyllotoxin dường như là một giai đoạn tiềm ẩn ngắn, với thời gian trung vị trung bình để tiến triển bệnh bạch cầu khoảng 32 tháng.
- Các bác sĩ nên lưu ý khả năng xuất hiện các phản ứng phản vệ do etoposid, với biểu hiện ớn lạnh, sốt, nhịp tim nhanh, co thắt phế quản, khó thở và hạ huyết áp, có thể gây tử vong. Điều trị triệu chứng. Ngưng truyền dịch ngay lập tức, tiếp theo là việc sử dụng các tác nhân tăng áp lực máu, corticosteroid, thuốc kháng histamin, hoặc các tác nhân làm tăng thể tích tùy theo quyết định của bác sĩ.
- Etoposid chỉ nên dùng đường truyền tĩnh mạch chậm (thường là trong khoảng thời gian từ 30 đến 60 phút) để tránh hạ huyết áp và co thắt phế quản. Không tiêm trong động mạch, trong màng phổi hoặc trong màng bụng.
- Trong tất cả các trường hợp khi xem xét sử dụng etoposid trong liệu pháp hóa trị liệu, bác sĩ phải đánh giá sự cần thiết và lợi ích của etoposid với nguy cơ xảy ra các phản ứng bất lợi. Hầu hết các phản ứng bất lợi này đều có thể hồi phục nếu phát hiện sớm. Nếu xảy ra phản ứng nặng, nên giảm liều hoặc ngưng sử dụng thuốc và phải thực hiện các biện pháp điều trị

0025
CÔNG
CỔ PH
C-TRAN
TÉ BIN
(BIDIF
Y NH



thích hợp dựa trên sự đánh giá lâm sàng của bác sĩ. Việc bắt đầu sử dụng lại etoposid nên được thận trọng, xem xét đầy đủ về sự cần thiết của thuốc và chú ý tới sự tái phát của độc tính.

- Ở những bệnh nhân có nồng độ albumin huyết thanh thấp hơn, nguy cơ độc tính do etoposid gây ra có thể tăng lên. Trước khi bắt đầu điều trị, trong khi điều trị và trước mỗi đợt điều trị, phải kiểm tra máu ngoại biên (bạch cầu, tiểu cầu, hemoglobin), chức năng thận, chức năng gan và các chức năng thần kinh. Các đợt của liệu pháp điều trị với etoposid thường nên được thực hiện chỉ khi chức năng gan và thận của bệnh nhân bình thường. Nếu chức năng gan hoặc thận của bệnh nhân đang bị rối loạn thì chức năng gan và thận nên được theo dõi thường xuyên do nguy cơ tích lũy. Hơn nữa, các đợt điều trị với etoposid chỉ nên được thực hiện nếu chức năng của hệ thần kinh ngoại biên bình thường.

- Nhiễm trùng do vi khuẩn phải được kiểm soát trước khi điều trị với etoposid. Cần thận trọng khi dùng etoposid cho những bệnh nhân có hoặc đã từng bị nhiễm herpes zoster.

- Etoposid gây đột biến và gây ung thư. Điều này cần được lưu ý khi tiến hành điều trị dài hạn.

- Với khả năng gây đột biến của etoposid, cần phải có biện pháp tránh thai hiệu quả đối với cả bệnh nhân nam và nữ giới trong thời gian điều trị và lên đến 6 tháng sau khi kết thúc điều trị. Khuyến cáo nên tư vấn về di truyền nếu bệnh nhân muốn có con sau khi kết thúc điều trị. Do etoposid có thể làm giảm khả năng sinh sản của nam giới nên có thể xem xét việc bảo quản tinh trùng.

- Trẻ em: An toàn và hiệu quả của etoposid ở bệnh nhân trẻ em chưa được nghiên cứu có hệ thống. Đã có báo cáo các phản ứng phản vệ xảy ra ở trẻ em khi dùng etoposid đường tiêm.

- **Etoposid Bidiphar** chứa tá dược polysorbat 80. Ở trẻ sinh non, một hội chứng đe dọa tính mạng do suy gan và thận, tổn thương phổi, giảm tiểu cầu và cổ trướng có liên quan đến một sản phẩm vitamin E dùng đường tiêm có chứa polysorbat 80.

- **Etoposid Bidiphar** chứa 30,8% (tt/tt) ethanol tuyệt đối. Mỗi lọ 5 ml có chứa đến 1,54 ml (1,22 g) ethanol tuyệt đối. Điều này có thể gây hại cho những người bị bệnh gan, nghiện rượu, động kinh, chấn thương não hoặc bệnh não cũng như cho trẻ em và phụ nữ có thai. Ethanol cũng có thể làm thay đổi hoặc tăng tác dụng của các loại thuốc khác.

- **Etoposid Bidiphar** có chứa alcol benzylic nên có thể gây các phản ứng gây độc và phản ứng dạng phản vệ ở trẻ sơ sinh và trẻ em lên đến 3 tuổi.

95
TY
AN
3TH
HĐ
HAI
H-T.S



- Phụ nữ mang thai và phụ nữ có khả năng mang thai:

Etoposid có thể gây hại cho thai nhi khi dùng cho phụ nữ mang thai. Etoposid đã được chứng minh là gây quái thai ở chuột nhắt và chuột cống. Chưa có nghiên cứu đầy đủ và được kiểm soát tốt ở phụ nữ mang thai. Phụ nữ có khả năng mang thai nên được khuyến cáo tránh mang thai. Nếu những thuốc này được sử dụng trong thời kỳ mang thai, hoặc nếu bệnh nhân có thai trong khi tiếp nhận các loại thuốc này, bệnh nhân cần được biết đến nguy cơ tiềm ẩn đối với thai nhi.

- Tránh thai ở nam và nữ giới:

Với tiềm năng gây đột biến của etoposid, cần phải có một biện pháp tránh thai hiệu quả đối với cả nam và nữ giới trong thời gian điều trị và lên đến 6 tháng sau khi kết thúc điều trị. Khuyến cáo nên tư vấn về di truyền nếu bệnh nhân muốn có con sau khi kết thúc điều trị. Do etoposid có thể làm giảm khả năng sinh sản của nam giới nên cần xem xét bảo quản tinh trùng.

- Phụ nữ cho con bú:

Chưa rõ những loại thuốc này có bài tiết trong sữa mẹ hay không. Do nhiều loại thuốc được bài tiết qua sữa mẹ và do có khả năng xảy ra các phản ứng bất lợi nghiêm trọng ở trẻ sơ sinh từ etoposid nên cần quyết định ngưng cho con bú hay ngừng dùng thuốc, điều này cần xem xét tầm quan trọng của thuốc đối với người mẹ.

Alcol benzylic có khả năng được bài tiết vào sữa mẹ và có thể được hấp thu bằng đường uống ở trẻ sơ sinh.

- Tác động của thuốc khi lái xe và vận hành máy:

Chưa có nghiên cứu về ảnh hưởng của etoposid khi lái xe và vận hành máy móc. Tuy nhiên, nếu bệnh nhân có những tác dụng phụ như mệt mỏi, buồn ngủ thì nên tránh lái xe và vận hành máy móc.

14. Khi nào cần tham vấn bác sỹ, dược sỹ?

Cần tham vấn dược sỹ, bác sỹ khi:

- Tiền sử dị ứng với thuốc hoặc các thành phần của thuốc.
- Xảy ra các tác dụng phụ hoặc triệu chứng quá liều trong quá trình dùng thuốc.
- Đang dùng bất kỳ loại thuốc nào khi được chỉ định dùng etoposid.

Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sỹ hoặc dược sỹ.

34
ÉT B
NH
INH



15. Hạn dùng của thuốc

- Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.
- Hạn dùng sau khi pha chế: Khi pha loãng etoposid, nên sử dụng thuốc ngay, nếu không, nên bảo quản dung dịch đã pha không quá 12 giờ ở 15 – 25 °C trừ khi được pha loãng dưới điều kiện vô khuẩn.

16. Tên, địa chỉ, biểu tượng của nhà sản xuất

- Tên: CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC – TRANG THIẾT BỊ Y TẾ BÌNH ĐỊNH (BIDIPHAR)
- Địa chỉ: 498 Nguyễn Thái Học, phường Quang Trung, thành phố Quy Nhơn, tỉnh Bình Định
- Biểu tượng nhà sản xuất:



Bidiphar

17. Ngày xem xét sửa đổi, cập nhật lại nội dung hướng dẫn sử dụng thuốc



TUQ CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG
Nguyễn Thị Thu Thủy

