

13K/91 G 3/2014

Sticker of Importer





HYCAMTIN®

Topotecan hydroclorid

Thuốc bán theo đơn

TRÌNH BÀY

Bột đông khô, vô khuẩn trong lọ đơn liều để truyền tĩnh mạch sau khi pha tiêm và pha loãng thêm.

Hycamtin 1 mg: Mỗi lọ 1 mg chứa 1 mg topotecan dưới dạng topotecan hydroclorid, với lượng đóng dư 10%.

Hycamtin 4mg: Mỗi lọ 4 mg chứa 4 mg topotecan dưới dạng topotecan hydroclorid.

Tá dược

Tartaric acid (Ph Eur), Manitol (Ph Eur), Acid Hydrocloric (Ph Eur), Natri hydroxyd (Ph Eur), nước pha tiêm.

Dạng bào chế

Bột pha dung dịch truyền tĩnh mạch.

Quy cách đóng gói

Hycamtin 1 mg: Hộp 1 lọ.

Hycamtin 4 mg: Hộp 1 lọ hoặc hộp 5 lọ.

CHỈ ĐỊNH

HYCAMTIN được chỉ định để điều trị:

- ung thư biểu mô buồng trứng di căn sau khi thất bại với hóa trị đợt đầu hoặc đợt kế tiếp.

- ung thư phổi tế bào nhỏ thể nhạy cảm sau khi thất bại với hóa trị bước một. Trong các nghiên cứu lâm sàng đã nộp để hỗ trợ cho việc phê duyệt, thể bệnh nhạy cảm được định nghĩa là bệnh có đáp ứng với hóa trị nhưng sau đó tiến triển ít nhất 60 ngày (trong nghiên cứu pha III) hoặc ít nhất 90 ngày (trong các nghiên cứu pha II) sau hóa trị (Xem phần *Các nghiên cứu lâm sàng*).

HYCAMTIN phối hợp với cisplatin được chỉ định điều trị các bệnh nhân bị ung thư biểu mô cổ tử cung được xác định bằng tế bào học giai đoạn IV-B tái phát hoặc dai dẳng mà không thể điều trị tiết căn với phẫu thuật và/hoặc xạ trị.

Xem phần *Các nghiên cứu lâm sàng* để có dữ liệu về hiệu quả điều trị.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

HYCAMTIN phải được pha tiêm và pha loãng thêm trước khi sử dụng (xem *Hướng dẫn sử dụng/Xử lý*).

Trước đợt điều trị HYCAMTIN đầu tiên, bệnh nhân phải có số lượng bạch cầu trung tính ban đầu $\geq 1,5 \times 10^9/L$ và số lượng tiểu cầu $\geq 100 \times 10^9/L$ và mức haemoglobin $\geq 9 \text{ g/dL}$.

Các nhóm đối tượng bệnh nhân

Người lớn

Ung thư biểu mô buồng trứng và ung thư biểu mô phổi tế bào nhỏ

Liều khởi đầu

Liều khuyến cáo của HYCAMTIN là $1,5 \text{ mg/m}^2$ truyền tĩnh mạch trong 30 phút mỗi ngày trong 5 ngày liên tiếp, bắt đầu vào ngày 1 của đợt điều trị 21 ngày. Khi khối u không tiến triển, tối thiểu 4 đợt điều trị được khuyến cáo do đáp ứng của khối u có thể bị chậm. Trung vị thời gian cho đến khi đáp ứng trong 3 thử nghiệm lâm sàng của ung thư biểu mô buồng trứng là 7,6 đến 11,7 tuần và trung vị thời gian cho đến khi đáp ứng trong 4 thử nghiệm lâm sàng của ung thư biểu mô phổi tế bào nhỏ là 6,1 tuần.

Các liều tiếp theo

Không nên dùng lại HYCAMTIN trừ khi số lượng bạch cầu trung tính $\geq 1 \times 10^9/L$, số lượng tiểu cầu $\geq 100 \times 10^9/L$, và mức haemoglobin $\geq 9 \text{ g/dL}$ (sau khi truyền máu nếu cần).

Thực hành chuẩn trong điều trị ung thư để kiểm soát việc giảm bạch cầu trung tính là dùng HYCAMTIN với các thuốc khác (ví dụ G-CSF) hoặc giảm liều để duy trì số lượng bạch cầu trung tính.

Nếu lựa chọn giảm liều cho bệnh nhân bị giảm bạch cầu trung tính nặng (số lượng bạch cầu trung tính $\leq 0,5 \times 10^9/L$) trong 7 ngày hoặc lâu hơn, hoặc giảm bạch cầu trung tính nặng kèm với sốt hoặc nhiễm trùng, hoặc bệnh nhân trì hoãn điều trị do giảm bạch cầu trung tính, liều nên được giảm đi $0,25 \text{ mg/m}^2/\text{ngày}$ để thành liều $1,25 \text{ mg/m}^2/\text{ngày}$ (hoặc sau đó giảm xuống đến $1,0 \text{ mg/m}^2/\text{ngày}$ nếu cần).

Giảm liều tương tự nếu số lượng tiểu cầu xuống dưới $25 \times 10^9/L$.

Trong các thử nghiệm lâm sàng, ngừng dùng topotecan bột pha truyền tĩnh mạch nếu phải giảm liều xuống dưới $1,0 \text{ mg/m}^2$.

Ung thư cổ tử cung

Liều khởi đầu

Liều khuyến cáo của HYCAMTIN là $0,75 \text{ mg/m}^2$ truyền tĩnh mạch 30 phút mỗi ngày vào các ngày thứ 1, 2 và 3. Cisplatin được truyền tĩnh mạch ngày 1 với liều 50 mg/m^2 và sau

liều HYCAMTIN. Lặp lại liệu trình điều trị này mỗi 21 ngày cho 6 đợt điều trị hoặc đến khi bệnh tiến triển.

Các liều tiếp theo

Không nên dùng lại HYCAMTIN trừ khi số lượng bạch cầu trung tính $\geq 1,5 \times 10^9/L$, số lượng tiểu cầu $\geq 100 \times 10^9/L$, và mức haemoglobin ≥ 9 g/dL (sau khi truyền máu nếu cần).

Thực hành chuẩn trong điều trị ung thư để kiểm soát việc giảm bạch cầu trung tính là dùng HYCAMTIN với các thuốc khác (ví dụ G-CSF) hoặc giảm liều để duy trì số lượng bạch cầu trung tính.

Nếu lựa chọn giảm liều cho bệnh nhân bị giảm bạch cầu trung tính nặng (số lượng bạch cầu trung tính $< 0,5 \times 10^9/L$) trong 7 ngày hoặc lâu hơn, hoặc giảm bạch cầu trung tính nặng kèm với sốt hoặc nhiễm trùng, hoặc bệnh nhân trì hoãn điều trị do giảm bạch cầu trung tính, liều nên được giảm đi 20% để thành liều $0,6 \text{ mg/m}^2$ cho các đợt điều trị tiếp theo (hoặc sau đó giảm xuống đến $0,45 \text{ mg/m}^2/\text{ngày}$).

Giảm liều tương tự nếu số lượng tiểu cầu xuống dưới $25 \times 10^9/L$.

Liều dùng trong liệu pháp kết hợp

Có thể cần chỉnh liều khi dùng HYCAMTIN kết hợp với các thuốc gây độc tế bào khác (xem *Tương tác*).

Trẻ em

Do dữ liệu về hiệu quả và an toàn trên bệnh nhi còn hạn chế, không khuyến cáo điều trị HYCAMTIN cho trẻ em.

Người cao tuổi

Không cần chỉnh liều ở bệnh nhân cao tuổi, trừ khi việc chỉnh liều có liên quan đến chức năng thận.

Suy thận

Đơn trị liệu: Không cần chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận nhẹ (độ thanh thải creatinine từ 40 đến 60 mL/phút). Khuyến cáo chỉnh liều đến $0,75 \text{ mg/m}^2$ cho bệnh nhân có độ thanh thải creatinine từ 20 đến 39 mL/phút. Không có đủ dữ liệu ở bệnh nhân suy thận nặng để đưa ra khuyến cáo về liều dùng. Khuyến cáo về liều dùng HYCAMTIN cho bệnh nhân suy thận trung bình (20 đến 39 mL/phút) dựa trên các nghiên cứu ở bệnh nhân bị ung thư tiến triển.

Liệu pháp kết hợp: Chỉ khuyến cáo bắt đầu dùng HYCAMTIN kết hợp với cisplatin để điều trị ung thư cổ tử cung ở những bệnh nhân có creatinine huyết thanh $\leq 1,5$ mg/dL. Nếu trong quá trình dùng liệu pháp kết hợp HYCAMTIN/cisplatin, creatinine huyết thanh vượt quá 1,5 mg/dL, khuyến cáo tham khảo thông tin kê toa đầy đủ để có hướng dẫn về việc giảm liều/ tiếp tục dùng cisplatin. Nếu ngừng dùng cisplatin, không có đầy đủ dữ liệu về việc tiếp tục đơn trị liệu với topotecan ở bệnh nhân ung thư cổ tử cung.

Suy gan

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy giảm chức năng gan (bilirubin huyết thanh trong khoảng 1,5 đến 10 mg/dL).

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Chống chỉ định dùng HYCAMTIN cho các bệnh nhân:

- có tiền sử phản ứng quá mẫn nặng với topotecan và/hoặc tá dược của thuốc.
- phụ nữ có thai hoặc cho con bú
- bị suy tủy xương nặng trước khi bắt đầu đợt điều trị đầu tiên, với bằng chứng là số lượng bạch cầu trung tính ban đầu dưới $1,5 \times 10^9/L$ và/hoặc số lượng tiểu cầu dưới $100 \times 10^9/L$.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG

Nên khởi đầu dùng HYCAMTIN dưới sự hướng dẫn của bác sĩ có kinh nghiệm trong việc sử dụng các thuốc gây độc tế bào.

Độc tính về mặt huyết học có liên quan đến liều dùng và nên thường xuyên kiểm tra công thức máu toàn phần bao gồm tiểu cầu (xem *Liều lượng và Cách dùng*).

Cũng như các thuốc gây độc tế bào khác, HYCAMTIN có thể gây ức chế tủy nặng. Đã có báo cáo về ức chế tủy dẫn đến nhiễm trùng huyết và tử vong do nhiễm trùng huyết ở bệnh nhân điều trị bằng HYCAMTIN (xem *Tác dụng không mong muốn*).

Giảm bạch cầu trung tính do topotecan có thể gây viêm đại tràng giảm bạch cầu trung tính. Đã có báo cáo về tử vong do viêm đại tràng giảm bạch cầu trung tính trong các thử nghiệm lâm sàng với topotecan. Ở bệnh nhân có biểu hiện sốt, giảm bạch cầu trung tính, và kiết đau bụng tương ứng, nên xem xét khả năng bị viêm đại tràng giảm bạch cầu trung tính.

HYCAMTIN có liên quan đến các báo cáo về bệnh phổi mô kẽ (ILD = Interstitial Lung Disease), với một vài trường hợp trong số đó đã tử vong (xem *Tác dụng không mong muốn*). Các yếu tố nguy cơ tiềm tàng bao gồm tiền sử bệnh phổi mô kẽ, xơ phổi, ung thư phổi, phơi nhiễm của lồng ngực với phóng xạ và sử dụng các thuốc gây độc phổi và/hoặc các yếu tố kích thích dòng tế bào. Bệnh nhân nên được theo dõi chặt chẽ các triệu chứng ở phổi biểu hiện của bệnh phổi mô kẽ (ví dụ: ho, sốt, khó thở và/hoặc hạ oxy máu), và nên ngừng dùng HYCAMTIN nếu một chẩn đoán mới của bệnh phổi mô kẽ được xác nhận.

Có thể cần thiết phải điều chỉnh liều nếu dùng HYCAMTIN kết hợp với các thuốc gây độc tế bào khác (xem *Tương tác*).

TƯƠNG TÁC

Cũng như các thuốc gây độc tế bào và gây ức chế tủy khác, ức chế tủy có khả năng nặng hơn khi sử dụng HYCAMTIN kết hợp với các thuốc gây độc tế bào khác (ví dụ:

paclitaxel hay etoposide), do đó cần phải giảm liều. Tuy nhiên, khi dùng kết hợp với các thuốc platinum (ví dụ: cisplatin hay carboplatin), rõ ràng có sự tương tác phụ thuộc trình tự dùng thuốc, tùy thuộc vào việc dùng thuốc platinum vào ngày thứ 1 hay thứ 5 của đợt dùng topotecan. Nếu thuốc platinum được dùng vào ngày thứ 1 của đợt dùng topotecan, phải dùng mức liều thấp hơn của mỗi thuốc so với mức liều có thể dùng nếu thuốc platinum được dùng vào ngày thứ 5 của đợt dùng topotecan (xem *Liều lượng và Cách dùng*).

Khi dùng topotecan (0,75 mg/m²/ngày trong 5 ngày liên tiếp) và cisplatin (60 mg/m²/ngày vào Ngày 1) theo đường tĩnh mạch ở 13 bệnh nhân bị ung thư buồng trứng, độ thanh thải trung bình của topotecan trong huyết tương ở Ngày 5 giảm nhẹ so với các giá trị này ở Ngày 1. Kết quả là, phơi nhiễm toàn thân của tổng lượng topotecan, đo bằng AUC và C_{max}, vào Ngày 5 tăng tương ứng 12% (95% CI; 2%, 24%) và 23% (95% CI; — 7%, 63%). Không có sẵn dữ liệu dược động học sau khi dùng topotecan (0,75 mg/m²/ngày trong 3 ngày liên tiếp) và cisplatin (50 mg/m²/ngày vào Ngày 1) ở bệnh nhân bị ung thư cổ tử cung.

Topotecan không ức chế các enzyme của cytochrome P450 ở người (xem *Dược động học*). Trong các nghiên cứu quần thể, dùng đồng thời granisetron, ondansetron, morphine hay corticosteroid (theo các đường truyền riêng rẽ hoặc theo các đường dùng riêng) dường như không có ảnh hưởng đáng kể đến dược động học của topotecan dùng theo đường tĩnh mạch.

Topotecan là chất nền cho cả ABCG2 (BCRP) và ABCB1 (P-glycoprotein). Các chất ức chế ABCB1 và ABCG2 (ví dụ: elacridar) dùng với topotecan đường uống làm tăng phơi nhiễm với topotecan. Ảnh hưởng của elacridar lên dược động học của topotecan dùng đường tĩnh mạch ít hơn nhiều so với ảnh hưởng lên topotecan dùng đường uống.

THAI KỲ VÀ CHO CON BÚ

Thai kỳ

Trong các nghiên cứu tiền lâm sàng, topotecan cho thấy gây độc cho cả phôi thai và thai nhi. Cũng như các thuốc gây độc tế bào khác, HYCAMTIN có thể gây hại thai nhi khi dùng cho phụ nữ có thai và do đó chống chỉ định dùng trong thai kỳ. Nên khuyên phụ nữ tránh có thai khi điều trị với HYCAMTIN và thông báo cho bác sĩ điều trị ngay lập tức nếu có thai khi đang điều trị.

Cho con bú

Chống chỉ định dùng HYCAMTIN cho phụ nữ đang cho con bú.

ẢNH HƯỞNG LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Nên thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy nếu thấy mệt mỏi và suy nhược kéo dài.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

(xem thêm *Các nghiên cứu lâm sàng*)

Trong các nghiên cứu về topotecan dùng đường tĩnh mạch để điều trị ung thư buồng trứng, sử dụng kéo dài topotecan (hơn 6 đợt điều trị) không đi kèm với sự tăng tỉ lệ độc tính về mặt huyết học.

Không quan sát thấy bằng chứng về độc tính đáng kể trên tim, trên thần kinh hay trên các cơ quan quan trọng khác khi dùng topotecan.

Các tác dụng không mong muốn được liệt kê dưới đây theo nhóm cơ quan và tần suất. Tần suất được định nghĩa như sau: rất phổ biến ($\geq 1/10$), phổ biến ($\geq 1/100$ và $< 1/10$), không phổ biến ($\geq 1/1000$ và $< 1/100$), hiếm ($\geq 1/10.000$ và $< 1/1000$) và rất hiếm ($< 1/10.000$) bao gồm các báo cáo riêng lẻ, không biết (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn). Các tần suất rất phổ biến, phổ biến và không phổ biến thường được xác định từ các dữ liệu thử nghiệm lâm sàng.

Các thử nghiệm lâm sàng với topotecan thường không bao gồm nhóm dùng giả dược, do đó, các tỉ lệ cơ sở không được tính đến khi gán phân loại tần suất và tất cả các báo cáo về tác dụng không mong muốn đã được sử dụng.

Các tần suất sau đây được ước tính khi dùng liều chuẩn được khuyến cáo của topotecan theo chỉ định và công thức.

Thông tin thêm về tỉ lệ mắc phải và mức độ độc tính được trình bày trong phần *Các nghiên cứu lâm sàng*.

Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng

Rất phổ biến	Nhiễm trùng
Phổ biến	Nhiễm trùng huyết (xem <i>Cảnh báo và Thận trọng</i>)

Rối loạn về máu và hệ bạch huyết

Rất phổ biến	Thiếu máu, sốt do giảm bạch cầu trung tính, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính (xem <i>Rối loạn hệ tiêu hóa</i>), giảm tiểu cầu
Phổ biến	Giảm toàn thể huyết cầu
Không biết	Chảy máu nặng (liên quan đến giảm tiểu cầu)

Rối loạn hệ miễn dịch

Phổ biến	Quá mẫn, bao gồm phát ban
----------	---------------------------

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng

Rất phổ biến	Chán ăn (có thể nặng)
--------------	-----------------------

Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất

Hiếm	Bệnh phổi mô kẽ
------	-----------------

Rối loạn tiêu hóa

Rất phổ biến Tiêu chảy# (xem *Cảnh báo và Thận trọng*), buồn nôn và nôn (tất cả đều có thể nặng), đau bụng*, táo bón và viêm miệng

#Với topotecan dùng đường uống, tỉ lệ toàn bộ của tiêu chảy liên quan đến thuốc là 22%, bao gồm 4% cấp độ 3 và 0,4% cấp độ 4. Với topotecan đường uống, tiêu chảy liên quan đến thuốc gặp thường xuyên hơn ở bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên (28%) so với bệnh nhân dưới 65 tuổi (19%). Sau khi dùng topotecan theo đường tĩnh mạch, tiêu chảy liên quan đến thuốc ở những bệnh nhân trên 65 tuổi là 10%.

*Viêm đại tràng giảm bạch cầu trung tính, kể cả viêm đại tràng giảm bạch cầu trung tính gây tử vong, đã được báo cáo là có xảy ra như một biến chứng của giảm bạch cầu trung tính do topotecan (xem *Cảnh báo và Thận trọng*).

Rối loạn gan mật

Phổ biến Tăng bilirubin máu

Rối loạn da và dưới da

Rất phổ biến chứng rụng tóc

Rối loạn toàn thân và tại chỗ dùng thuốc

Rất phổ biến Suy nhược, mệt mỏi, sốt

Phổ biến Cảm giác khó ở

Rất hiếm Thoát mạch# (chỉ với dạng dùng đường tĩnh mạch)

*Phản ứng có liên quan đến thoát mạch là nhẹ và nhìn chung không cần điều trị đặc hiệu.

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

QUÁ LIỀU

Triệu chứng và dấu hiệu

Quá liều (lên đến gấp 10 lần liều kê đơn) đã được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị với topotecan đường tĩnh mạch. Biến chứng chính của quá liều là ức chế tủy xương. Các dấu hiệu và triệu chứng quan sát thấy của quá liều là nhất quán với các tác dụng không mong muốn đã biết có liên quan đến topotecan (xem *Tác dụng không mong muốn*). Thêm vào đó, đã có báo cáo về sự gia tăng các men gan và viêm niêm mạc sau khi dùng quá liều.

Điều trị

Chưa biết thuốc giải độc cho quá liều HYCAMTIN. Kiểm soát quá liều phải dựa vào biểu hiện trên lâm sàng hoặc theo khuyến cáo của trung tâm chống độc quốc gia nếu có.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ

Cơ chế tác dụng

Tác dụng chống khối u của topotecan liên quan đến tác dụng ức chế topoisomerase-I, một enzyme có liên quan mật thiết trong quá trình sao chép DNA vì enzyme này làm mở chuỗi xoắn ngay trước chạc ba sao chép đang di chuyển. Topotecan ức chế topoisomerase-I bằng cách làm ổn định phức hợp liên kết đồng hóa trị của enzyme và DNA tách chuỗi - một chất trung gian của cơ chế xúc tác. Hậu quả về mặt tế bào của sự ức chế topoisomerase-I bằng topotecan là sự phá vỡ chuỗi đơn DNA liên đới protein.

Hiệu quả dược lực học

Dược động học

Hấp thu

Không áp dụng với đường tĩnh mạch.

Phân bố

Topotecan có thể tích phân bố lớn khoảng 132 L, xấp xỉ 3 lần tổng lượng nước của cơ thể, và thời gian bán thải tương đối ngắn 2 đến 3 giờ sau khi dùng đường tĩnh mạch. So sánh các thông số dược động học không gợi ý bất kỳ sự thay đổi nào về dược động học trong 5 ngày dùng thuốc.

Sự gắn kết của topotecan với protein huyết tương là thấp (35%) và phân bố của topotecan giữa các tế bào máu và huyết tương là đồng nhất.

Độ thanh thải huyết tương và thể tích phân bố ở nam giới hơi cao hơn ở nữ giới. Tuy nhiên, sự khác biệt được thấy là tương tự về lượng so với sự khác biệt diện tích bề mặt cơ thể.

Chuyển hóa

Con đường chính của sự bất hoạt topotecan là sự mở vòng phụ thuộc pH có thể đảo ngược lại để thành dạng carboxylate không hoạt tính.

Chuyển hóa chiếm dưới 10% trong thải trừ topotecan. Chất chuyển hóa N-desmethyl, chất cho thấy có hoạt tính tương tự hoặc kém chất mẹ trong phân tích dựa trên tế bào, được tìm thấy trong nước tiểu, huyết tương và phân. Sau khi dùng đường tĩnh mạch, tỉ số AUC của chất chuyển hóa/chất mẹ trung bình là dưới 10% cho cả topotecan toàn phần và topotecan lactone. Một chất O-glucuronid của topotecan và N-desmethyl topotecan đã được xác định trong nước tiểu.

Trong thử nghiệm *in vitro*, topotecan không ức chế các enzyme CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A, hoặc CYP4A của cytochrome P450 ở người cũng như không ức chế các enzyme dihydropyrimidine dehydrogenase hay xanthine oxidase trong dịch nội bào ở người.

Thải trừ

Sau khi dùng theo đường tĩnh mạch, nồng độ thuốc trong huyết tương giảm theo hàm lũy thừa bậc 2. Dược động học của topotecan dùng đường tĩnh mạch là gần như tỷ lệ theo liều. Có ít hoặc không có tích lũy của topotecan với liều lặp lại hàng ngày, và không có bằng chứng về thay đổi dược động học khi dùng đa liều.

Sau khi dùng topotecan ở các liều 0,5 đến 1,5 mg/m² truyền tĩnh mạch 30 phút mỗi ngày trong 5 ngày, topotecan đã cho thấy độ thanh thải cao (64 L/giờ), xấp xỉ 2/3 lưu lượng máu qua gan.

Sau khi dùng 5 liều hàng ngày của topotecan, tổng các chất liên quan đến thuốc tìm thấy được là 71% đến 76% (tĩnh mạch) của liều dùng. Xấp xỉ 51% được bài tiết dưới dạng topotecan toàn phần và 2,5% được bài tiết dưới dạng N-desmethyl topotecan trong nước tiểu. Thải trừ qua phân của topotecan toàn phần chiếm 18% liều dùng trong khi thải trừ qua phân của N-desmethyl topotecan xấp xỉ 1,5%. Nhìn chung, chất chuyển hóa N-desmethyl đóng góp trung bình dưới 7% (khoảng 4 đến 9%) trong tổng lượng chất liên quan đến thuốc trong nước tiểu và phân. Topotecan-O-glucuronide và N-desmethyl topotecan-O-glucuronide trong nước tiểu ít hơn hoặc bằng 2% liều dùng.

Khi dùng kết hợp với cisplatin (cisplatin ngày 1, topotecan ngày 1 đến 5), độ thanh thải của topotecan giảm ở ngày 5 so với ngày 1 (19,1 L/giờ/m² so với 21,3 L/giờ/m²) (*xem Tương tác*). Trong các nghiên cứu quần thể, dùng đồng thời granisetron, ondansetron, morphine hoặc corticosteroid đường như không có ảnh hưởng đáng kể đến dược động học của topotecan.

Các nhóm đối tượng bệnh nhân đặc biệt

Trong một nghiên cứu quần thể với topotecan dùng đường tĩnh mạch, một số các yếu tố bao gồm tuổi tác, cân nặng và tình trạng dịch trong ổ bụng không có ảnh hưởng đáng kể đến độ thanh thải.

Trẻ em

Dược động học của topotecan ở bệnh nhi được nghiên cứu ở những bệnh nhi được truyền liên tục trong 24 giờ với liều 2 đến 7,5 mg/m² hoặc truyền liên tục trong 72 giờ với liều 0,75 đến 1,95 mg/m²/ngày. Trong cả hai nghiên cứu, độ thanh thải là tương tự như ở người lớn sử dụng cùng chế độ liều.

Suy thận

Độ thanh thải huyết tương của topotecan dùng đường tĩnh mạch ở bệnh nhân suy thận (độ thanh thải creatinine 40-60 ml/phút) giảm đến khoảng 67% so với bệnh nhân đối chứng. Thể tích phân bố giảm nhẹ và do đó thời gian bán thải chỉ tăng khoảng 14%. Ở bệnh nhân suy thận trung bình (độ thanh thải creatinine 20 đến 39 ml/phút), độ thanh thải topotecan huyết tương bị giảm xuống đến 34% của giá trị ở bệnh nhân đối chứng. Thể tích phân bố cũng giảm khoảng 25% và điều này dẫn đến sự tăng thời gian bán thải trung bình từ 1,9 giờ đến 4,9 giờ.

Suy gan

Độ thanh thải huyết tương của topotecan lactone sau khi dùng đường tĩnh mạch ở bệnh nhân suy gan (bilirubin huyết thanh trong khoảng 1,5 đến 10 mg/dL) giảm đến khoảng 67% khi so với nhóm bệnh nhân đối chứng. Thời gian bán thải topotecan tăng khoảng 30% nhưng không quan sát thấy có sự thay đổi rõ ràng về thể tích phân bố. Độ thanh thải topotecan toàn bộ trong huyết tương ở bệnh nhân suy gan chỉ giảm khoảng 10% so với nhóm bệnh nhân đối chứng.

Các nghiên cứu lâm sàng

Ung thư biểu mô phổi tế bào nhỏ

Trong một nghiên cứu so sánh (SK&F 104864/090) của topotecan dùng đường tĩnh mạch và phác đồ điều trị CAV (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine) trên ung thư biểu mô phổi tế bào nhỏ tái phát nhạy cảm với trị liệu bước một, đã có tỉ lệ đáp ứng vượt trội về mặt số lượng với nhóm điều trị topotecan là 22% (95% CI; 15, 30) so với CAV 15% (95% CI; 8, 22). Tất cả các đáp ứng về mặt phóng xạ đã được đánh giá một cách độc lập. "Nhạy cảm" được định nghĩa là khoảng thời gian không điều trị 3 tháng; để thuận lợi cho việc tuyển bệnh nhân, con số này đã được sửa lại thành khoảng thời gian không điều trị 60 ngày. Trung vị khoảng thời gian đáp ứng (14 tuần với topotecan và 15 tuần với CAV), thời gian đến khi tiến triển (topotecan 13 tuần so với CAV 12 tuần) và thời gian sống còn (topotecan 25 tuần so với CAV 22 tuần) là tương tự cho cả hai trị liệu. Sử dụng Thang điểm đánh giá triệu chứng của bệnh nhân trong ung thư phổi, bệnh nhân được điều trị với topotecan có cải thiện triệu chứng tốt hơn bệnh nhân dùng CAV trên các triệu chứng sau: khó thở, ho, đau ngực, mất cảm giác ngon miệng, ảnh hưởng đến giấc ngủ, khàn giọng, mệt mỏi và ảnh hưởng đến các hoạt động hàng ngày, với kết quả tốt hơn đáng kể trên các triệu chứng khó thở, khàn giọng, mệt mỏi và ảnh hưởng đến các hoạt động hàng ngày.

Ho ra máu đã giảm đến một mức độ nhiều hơn (nhưng không có ý nghĩa thống kê) ở bệnh nhân được điều trị với CAV. Thời gian đến khi các triệu chứng sau đây xấu đi lớn hơn về số lượng (tức là trì hoãn sự xấu đi) ở bệnh nhân điều trị bằng topotecan so với bệnh nhân điều trị bằng CAV: khó thở, mất cảm giác ngon miệng, ảnh hưởng đến giấc ngủ, ho, ảnh hưởng đến các hoạt động hàng ngày, khàn giọng và mệt mỏi, với kết quả đáng kể cho các triệu chứng khó thở và mất cảm giác ngon miệng. Thời gian đến khi tình trạng đau ngực xấu đi là tương tự giữa điều trị bằng topotecan và CAV, và thời gian đến khi tình trạng ho ra máu xấu đi lớn hơn về số lượng với điều trị CAV (dữ liệu được lấy đến ngày 30/5/1997).

Dữ liệu về hiệu quả với nghiên cứu SKF104864/090 được cập nhật dựa trên dữ liệu lâm sàng lần 2 được lấy đến ngày 20/3/1998. Về mặt chất lượng, dữ liệu hiệu quả vẫn giữ không đổi với sự cập nhật nhỏ duy nhất về số lượng là tỉ lệ đáp ứng, topotecan 24,3% so với CAV 18,3% và trung vị sống còn, topotecan 25 tuần so với CAV 24,77 tuần.

Ung thư biểu mô buồng trứng

Trong một nghiên cứu so sánh (SK&F 104864/039) với topotecan dùng đường tĩnh mạch (n=112) và paclitaxel dùng đường tĩnh mạch (n=114) trên ung thư biểu mô buồng trứng tái phát, đã có tỉ lệ đáp ứng vượt trội về mặt số lượng với topotecan 20,5% (95% CI; 13,1 đến 28,0) so với paclitaxel 14% (95% CI; 7,7 đến 20,4). Sự khác biệt giữa các trị liệu là 6,5% (95% CI -3,3; 16,3). Tất cả các đáp ứng về mặt phóng xạ được đánh giá độc lập. Trung vị khoảng thời gian đáp ứng (25,9 tuần với topotecan và 21,6 tuần với paclitaxel), trung vị thời gian đến khi tiến triển (topotecan 18,9 tuần (95% CI 12,1; 23,6) so với paclitaxel 14,7 tuần (95% CI 11,9; 18,3) và trung vị sống còn (topotecan 63,0 tuần (95% CI 46,6; 71,9) so với paclitaxel 53 tuần (95% CI 42,3; 68,7).

Chú thích: Tất cả các dữ liệu biểu thị các giá trị cho dân số phân tích dự định điều trị (ITT).

Ung thư biểu mô cổ tử cung

Trong một nghiên cứu so sánh ngẫu nhiên pha III được tiến hành bởi Nhóm Ung Thư Phụ Khoa (Gynaecological Oncology Group) (GOG 0179), topotecan kết hợp cisplatin (n=147) được so sánh với cisplatin đơn trị liệu (n=146) để điều trị các trường hợp đã được xác định bị ung thư biểu mô cổ tử cung tái phát hoặc dai dẳng giai đoạn IV-B, khi mà điều trị tiết căn với phẫu thuật và/hoặc xạ trị được xem là không phù hợp. Không có bệnh nhân nào đã dùng hóa trị ban đầu với cisplatin hoặc bất kì thuốc gây độc tế bào nào khác. Tỉ lệ đáp ứng toàn bộ ở nhóm dùng topotecan + cisplatin là 24%, cao hơn đáng kể (p=0,0073) so với 12% ở nhóm dùng cisplatin đơn trị liệu. Tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn ở nhóm dùng topotecan + cisplatin và nhóm dùng cisplatin đơn trị liệu tương ứng là 10% và 3%. Điều này có liên quan đến Sống không tiến triển lâu hơn: 4,6 tháng (khoảng 3,5 đến 5,7 tháng) so với 2,9 tháng (khoảng 2,6 đến 3,5 tháng) (p=0,026) và Sống còn toàn bộ lâu hơn: 9,4 tháng (khoảng 7,9 đến 11,9 tháng) so với 6,5 tháng (khoảng 5,8 đến 8,8 tháng) (p=0,033) ở nhóm dùng topotecan + cisplatin so với nhóm dùng cisplatin đơn trị liệu. Tỉ lệ sống còn 1 năm ở nhóm dùng topotecan + cisplatin là 40,4% (95% CI; 32,3; 48,5) so với 28% (95% CI; 20,6; 35,4) ở nhóm dùng cisplatin đơn trị liệu. Sống còn 2 năm là 11,9% (95% CI; 5,5; 18,3) ở nhóm dùng topotecan + cisplatin và 7,1% (95% CI; 2,0; 12,2) ở nhóm dùng cisplatin đơn trị liệu. Tiêu chí phụ về chất lượng cuộc sống liên quan đến sức khỏe (HrQoL = Health related quality of life) được đánh giá bằng cách sử dụng Đánh giá chức năng của Điều trị ung thư - Ung thư cổ tử cung, Bản Kiểm Đau Tóm Tắt (Brief Pain Inventory) cũng như UNISCALE. Đánh giá chất lượng cuộc sống liên quan đến sức khỏe HrQoL được làm trước khi chọn ngẫu nhiên, trước chu kỳ 2 và 5 của điều trị và 9 tháng sau khi chọn ngẫu nhiên. So sánh với cisplatin đơn trị liệu, độc tính về mặt huyết học tăng lên khi dùng kết hợp topotecan và cisplatin không làm giảm đáng kể các kết quả về chất lượng cuộc sống liên quan đến sức khỏe (HrQoL) của bệnh nhân.

Dữ liệu an toàn hợp nhất

Dữ liệu an toàn được trình bày trong bộ dữ liệu hợp nhất của 631 bệnh nhân ung thư phổi tái phát và 523 bệnh nhân ung thư buồng trứng tái phát đã dùng 5583 đợt điều trị topotecan (*xem Tác dụng không mong muốn*).

Huyết học

Giảm bạch cầu trung tính: Nặng (số lượng bạch cầu trung tính dưới $0,5 \times 10^9/L$) trong đợt điều trị 1 đã thấy ở 55% bệnh nhân và kéo dài từ 7 ngày trở lên ở 21% bệnh nhân và tổng cộng ở 76% bệnh nhân (39% của các đợt điều trị). Đi kèm với giảm bạch cầu trung tính nặng, sốt hoặc nhiễm trùng xảy ra ở 11% bệnh nhân trong đợt điều trị 1 và tổng cộng 18% bệnh nhân (5% của các đợt điều trị). Trung vị thời gian đến khi bắt đầu giảm bạch cầu trung tính nặng là 9 ngày và trung vị thời gian kéo dài là 7 ngày. Giảm bạch cầu trung tính nặng kéo dài hơn 7 ngày ở 11% của toàn bộ các đợt điều trị. Trong số các bệnh nhân điều trị trong các thử nghiệm lâm sàng (bao gồm cả bệnh nhân bị giảm bạch cầu trung tính nặng và bệnh nhân không bị giảm bạch cầu trung tính nặng), 11% (4% của các đợt điều trị) bị sốt và 26% (9% của các đợt điều trị) bị nhiễm trùng. Ngoài ra, 5% trong tất cả các bệnh nhân đã được điều trị (1% của các đợt điều trị) bị nhiễm trùng huyết.

Giảm tiểu cầu: Nặng (tiểu cầu dưới $25 \times 10^9/L$ (như xác định bởi phiên bản 1 của tiêu chuẩn CTC) ở 25% bệnh nhân (8% của các đợt điều trị); trung bình (tiểu cầu trong khoảng $25,0 - 50,0 \times 10^9/L$) ở 25% bệnh nhân (15% của các đợt điều trị). Trung vị thời gian đến khi bắt đầu giảm tiểu cầu nặng là Ngày 15 và trung vị thời gian kéo dài là 5 ngày. 4% của các đợt điều trị đã được cho truyền tiểu cầu. Không thường xuyên có các báo cáo về các di chứng đáng kể có liên quan đến giảm tiểu cầu kể cả tử vong do chảy máu khối u.

Thiếu máu: Trung bình đến nặng (Hb dưới 8,0 g/dl) ở 37% bệnh nhân (14% của các đợt điều trị). 52% bệnh nhân (21% của các đợt điều trị) đã được truyền hồng cầu.

Không liên quan đến huyết học

Các ảnh hưởng không liên quan đến huyết học được báo cáo thường xuyên là rối loạn tiêu hóa như buồn nôn (52%), nôn (32%), và tiêu chảy (19%), táo bón (9%) và viêm miệng (15%). Tỷ lệ bị buồn nôn, nôn, tiêu chảy và viêm miệng mức độ nặng (độ 3 hoặc 4) tương ứng là 4%, 3%, 2% và 1%.

Đau bụng nhẹ cũng được báo cáo ở 4% bệnh nhân.

Mệt mỏi đã được quan sát thấy ở khoảng 25% và suy nhược ở 16% bệnh nhân khi dùng topotecan. Tỷ lệ mệt mỏi và suy nhược mức độ nặng (độ 3 hoặc 4) tương ứng là 3 và 3%.

Rụng tóc toàn bộ hoặc được thông báo quan sát thấy ở 30% bệnh nhân và rụng tóc một phần ở 15% bệnh nhân.

Các biến cố khác xảy ra ở bệnh nhân đã được ghi nhận lại như là có liên quan hoặc có thể liên quan đến điều trị bằng topotecan là chán ăn (13%), khó chịu (4%) và tăng bilirubin máu (1%).

Các phản ứng quá mẫn bao gồm phát ban, mày đay, phù mạch và phản ứng phản vệ được báo cáo nhưng hiếm. Trong các thử nghiệm lâm sàng, phát ban được báo cáo ở 4% bệnh nhân và ngứa ở 1,5% bệnh nhân.

Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Sinh ung thư, gây đột biến

Khả năng gây ung thư của topotecan chưa được nghiên cứu. Cũng như một số các thuốc gây độc tế bào khác, và cũng là kết quả của cơ chế tác dụng, topotecan có khả năng gây độc gen ở tế bào động vật có vú (tế bào lympho chuột nhắt và lympho người) trong thử nghiệm *in vitro* và tế bào tủy xương của chuột nhắt trong thử nghiệm *in vivo*.

Độc tính trên khả năng sinh sản

Cũng như các thuốc gây độc tế bào khác, topotecan cũng cho thấy gây độc tính cho phôi-bào thai khi dùng cho chuột cống (0,59 mg/m²/ngày) và thỏ (1,25 mg/m²/ngày) ở liều thấp hơn liều dùng đường tĩnh mạch cho người trên lâm sàng (1,5 mg/m²/ngày). Liều 0,59 mg/m² gây quái thai ở chuột cống (chủ yếu là ảnh hưởng đến mắt, não, sọ và xương sống).

TÍNH KHÔNG TƯƠNG THÍCH

Chưa biết.

HẠN DÙNG

Hạn dùng được ghi trên bao bì đóng gói.

Hạn dùng là 3 năm khi bảo quản ở nhiệt độ lên tới 30°C. Bảo quản lọ thuốc tránh ánh sáng và giữ trong hộp thuốc bằng giấy cứng (carton).

Dung dịch sau khi pha tiêm

Khuyến cáo dùng thuốc ngay sau khi pha tiêm hoặc bảo quản trong tủ lạnh (2°C đến 8°C) và loại bỏ sau 24 giờ, vì sản phẩm không chứa chất bảo quản kháng khuẩn.

Dung dịch sau khi pha loãng

Khuyến cáo truyền dung dịch đã pha loãng trong vòng 24 giờ.

THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT KHI BẢO QUẢN

Bảo quản dưới 30°C.

Bảo quản thuốc trong lọ và hộp giấy cứng (carton).

Tránh ánh sáng và nhiệt độ cao.

BẢN CHẤT VÀ THÀNH PHẦN CỦA BAO BÌ ĐÓNG GÓI

Topotecan 1 mg được cung cấp trong lọ thủy tinh cứng loại I dung tích 5 ml, cùng với nút cao su butyl xám 13 mm và nắp xiết nhôm 13 mm với nắp chặn bằng nhựa.

Topotecan 1 mg được đóng trong bao bì bằng giấy cứng (carton) chứa 1 lọ.

Topotecan 4 mg được cung cấp trong lọ thủy tinh cứng loại I dung tích 17 mL, cùng với nút cao su butyl xám 20 mm và nắp xiết nhôm 20 mm với nắp chặn bằng nhựa.

Topotecan 4 mg được đóng trong bao bì bằng giấy cứng (carton) chứa 1 lọ hoặc 5 lọ.

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG/XỬ LÝ

Thận trọng: HYCAMTIN là thuốc chống ung thư gây độc tế bào. Cũng như các thuốc có khả năng gây độc khác, nên pha HYCAMTIN dưới LAF đứng trong khi đeo găng tay và mặc quần áo bảo hộ. Nếu dung dịch HYCAMTIN tiếp xúc với da, rửa kỹ da ngay lập tức bằng xà phòng và nước. Nếu HYCAMTIN tiếp xúc với niêm mạc, phải dội kỹ với nước.

Phải pha tiêm HYCAMTIN và pha loãng thêm trước khi sử dụng.

Các lọ HYCAMTIN 1 mg phải được pha tiêm với 1,1 mL nước vô khuẩn dùng cho pha tiêm. Các lọ HYCAMTIN 4 mg phải được pha tiêm với 4 mL nước vô khuẩn dùng cho pha tiêm. Dung dịch sau khi pha tiêm cung cấp 1 mg/mL topotecan. Phải pha loãng thêm thể tích phù hợp dung dịch sau pha tiêm với Natri clorid BP 0,9% truyền tĩnh mạch hoặc Dextrose BP 5% truyền tĩnh mạch để có được nồng độ cuối cùng trong khoảng 25 đến 50 microgram/mL.

Quy trình thông thường để xử lý hết và loại bỏ các thuốc chống ung thư nên được thông qua, bao gồm:

- Nhân viên nên được huấn luyện để pha thuốc.
- Nhân viên là phụ nữ có thai không nên ở trong nhóm làm việc với thuốc này.
- Nhân viên pha thuốc nên mặc quần áo bảo hộ bao gồm khẩu trang, kính bảo hộ và găng tay.
- Tất cả các vật dụng để dùng hoặc vệ sinh, kể cả găng tay, nên được đặt trong các túi đựng chất thải nguy cơ cao để đốt ở nhiệt độ cao. Chất thải lỏng có thể được dội sạch với lượng lớn nước.
- Nên xử lý ngay lập tức với lượng nước nhiều khi sơ ý để thuốc tiếp xúc với da hoặc mắt.

ĐỂ XA TÂM TAY TRẺ EM

ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG

NẾU CẦN THÊM THÔNG TIN XIN HỎI Ý KIẾN BÁC SỸ

SẢN XUẤT BỞI

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.,

Strada Provinciale Asolana 90,

43056 San Polo di Torrile,

Parma, Italy



HYCANTIN là nhãn hiệu thương mại đã đăng ký của GlaxoSmithKline group of companies.

Dựa trên GDS19/IPI06; Ngày ban hành: 26/11/2013

HYCIV 1401-06/261113



TUQ. CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG
Nguyễn Huy Hùng